

ANELENA ROCHA ANTUNIASI

**OCORRÊNCIA E GRAU DE SEVERIDADE DA MUCOSITE BUCAL
EM RELAÇÃO AO FLUXO SALIVAR DE PACIENTES
SOB QUIMIOTERAPIA**

São Paulo

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Anelena Rocha Antuniassi

**Ocorrência e grau de severidade da mucosite bucal em relação ao
fluxo salivar de pacientes sob quimioterapia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós Graduação em Odontologia.

Área de concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Marcucci

São Paulo

2005

FOLHA DE APROVAÇÃO

Antuniassi AR. Ocorrência e grau de severidade da mucosite bucal em relação ao fluxo salivar de pacientes sob quimioterapia [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

São Paulo, 04/11/2005

Banca Examinadora

2) Prof(a). Dr(a).

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a).

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a).

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Maria Helena** e **Sebastião** por serem amigos de todas as horas.

Aos meus filhos, **Juliana**, **Eduardo** e **Ana Maria** por serem a razão de toda perseverança.

Aos meus **pacientes** com quem convivi e aprendi tanto.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À orientação do Prof. Gilberto Marcucci, por seu interesse e dedicação na realização deste trabalho.

À co-orientação da Prof^a. Nora Manoukian Forones por sua confiança e por garantir a realização deste trabalho junto aos pacientes da Universidade Federal de Medicina de São Paulo.

À Profa. Esther Goldemberg Birman pela confiança e pela oportunidade de ingresso na Pós-Graduação.

A João Francisco de Oliveira Lobato pela amizade e revisão de texto.

Antuniassi AR. Ocorrência e grau de severidade da mucosite bucal em relação ao fluxo salivar de pacientes sob quimioterapia [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

RESUMO

A mucosite induzida por quimioterapia e radioterapia representa um dos principais efeitos colaterais indesejáveis no tratamento do câncer. A dor associada à mucosite, dificulta a mastigação, a deglutição e freqüentemente é causa de interrupção temporária do tratamento e de atraso na recuperação do paciente. Ela se manifesta por eritema generalizado e/ou lesões ulcerativas na mucosa bucal, laringe e no trato gastrointestinal. O grupo estudado foi composto por 33 pacientes com câncer de cólon com idades entre 28 e 66 anos, 15 mulheres e 18 homens. Noventa e nove ciclos de quimioterapia foram analisados. O esquema de tratamento utilizado foi uma combinação da droga antineoplásica 5-fluorouracil, com o agente modulador ácido folínico. Idade, gênero, fluxo salivar antes e durante o tratamento foram associados à ocorrência de mucosite OMAS e mucosite WHO, tanto para pacientes com fluxo salivar normal quanto para pacientes com fluxo salivar reduzido. Também foram analisados os sítios de maior ocorrência das lesões e o tamanho das lesões em relação aos fluxos normais e reduzidos. A partir dessas associações obtivemos os seguintes resultados: os pacientes com fluxo salivar reduzido antes e durante a quimioterapia desenvolveram mais mucosite OMAS e WHO em comparação com os pacientes com fluxo normal. Os pacientes com fluxo salivar reduzido tiveram mais ulceração, considerando qualquer tamanho de lesão. A semimucosa do lábio inferior e as bordas laterais de língua foram os sítios em que ocorreram a maior incidência de ulceração e as úlceras de maior severidade.

Palavras-Chave: quimioterapia, saliva, mucosa bucal, mucosite

Antuniassi AR. Ocurrence and severity of mucositis related to salivary flow of patients under chemotherapy [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

ABSTRACT

Mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy represents one of most undesirable side effects in the cancer treatment. The pain associated to mucositis raise difficulties to patient's ability to chew and swallow and frequently causes temporary interruption of treatment and delay in patient recovery. It presents itself as redness and/or ulcerative sores in the soft tissues of the mouth, throat and gastrointestinal tract. The studied group was composed by 33 patients with colon cancer with ages between 28 and 66 years, 15 women and 18 men. Ninety nine cycles of chemotherapy were analyzed. A combination of 5-fluorouracil, with folinic acid was used. Age, gender, salivary flow before and during treatment were associated to the occurrence of OMAS and WHO mucositis for patients with normal and reduced salivary flow. Size and sites of ulceration occurrence were also analyzed. The following results were found: the patients with reduction of salivary flow, before and during chemotherapy developed more OMAS and WHO mucositis comparing to normal flow patients. Patients with reduced flow also had more ulceration and the mucosal surfaces of inferior lips and the lateral borders of tongue were the sites with more severe ulceration rates.

Keywords: chemotherapy, saliva, mucositis, oral mucosa

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 Mucosite	10
2.2 Saliva e Fluxo Salivar	14
2.3 Quimioterapia	16
2.4 Saliva, Quimioterapia e Mucosite	19
3 PROPOSIÇÃO	21
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	22
4.1 Casuística.....	22
4.2 Método.	23
5 RESULTADOS	28
5.1 Idade	33
5.2 Gênero.....	33
5.3 Fluxo Salivar antes e durante a Quimioterapia.....	34
5.4 Fluxo Salivar antes da Quimioterapia associado à Mucosite	35
5.5 Fluxo Salivar durante a Quimioterapia associado à Mucosite	36
5.6 Ulceração.....	38
5.7 Eritema	43
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

Apesar dos grandes avanços no campo da Oncologia, a mucosite induzida pela quimioterapia e radioterapia ainda representa um dos principais efeitos colaterais indesejáveis do tratamento do câncer. A dor associada à mucosite, dificulta a mastigação, a deglutição e freqüentemente é causa de interrupção temporária do tratamento e de atraso na recuperação do paciente.

A mucosite se manifesta por eritema generalizado e/ou lesões ulcerativas na mucosa bucal e trato gastrointestinal. Ela ocorre com maior freqüência em superfícies menos queratinizadas da cavidade bucal como mucosa jugal, parte interna dos lábios, assoalho da boca, laterais da língua e palato mole.

Além dos sintomas bucais, a mucosite está associada ao aparecimento de febre, ao aumento no risco de infecção, à necessidade de nutrição parenteral, à interrupção do tratamento além de aumentar os custos hospitalares e a mortalidade (SONIS; OSTER; FUCHS, 2001).

O mecanismo biológico da mucosite ainda não foi totalmente esclarecido. Para a maioria dos pesquisadores é um complexo processo biológico em resposta à ação de drogas quimioterápicas ou de radiação. Eles sugerem que as drogas atuem sobre as células da camada basal do epitélio que temporariamente perdem a capacidade de renovação celular levando a mucosa bucal à atrofia e à ulceração (SONIS, 1998; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999).

Um grande número de agentes citotóxicos tem sido relacionado à ocorrência de mucosite, entre eles as fluoropirimidinas largamente usadas em Oncologia principalmente nos tumores do aparelho digestivo (WILKES, 1998).

Pesquisadores vêm estudando a mucosite, procurando todos os fatores que permeiam o problema. Nesse sentido os trabalhos têm se dividido em várias frentes. Aqueles que se dedicaram ao estudo da correlação da mucosite com a saliva, concentraram-se na questão do fluxo, nos componentes salivares e na excreção salivar das drogas quimioterápicas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Mucosite

A mucosite bucal e a gastrintestinal podem afetar 100% dos pacientes sob quimioterapia de alta dosagem e transplante de medula óssea (BARASCH; PETERSON, 2003).

Oitenta por cento dos pacientes que recebem radioterapia para câncer de cabeça e de pescoço desenvolvem mucosite (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

A quimioterapia produz mucosite em aproximadamente 40% dos pacientes. Os sintomas se desenvolvem entre o segundo e o décimo dia a partir do início da terapia e podem durar duas, três ou mais semanas (SETO et al., 1985).

Em estudo conduzido por Raber-Durlacher et al, (2000), com 150 pacientes tratados com quimioterapia para tumores sólidos, 31% dos pacientes desenvolveram mucosite de grau leve a severo (grau 1-3).

A patobiologia da mucosite é uma complexa interação de fatores que ocorrem durante o tratamento, mas ainda não foi totalmente definida.

Sonis, em 1998, propôs que o processo pode envolver a liberação de radicais livres de oxigênio que ativariam fatores de transcrição envolvidos na expressão de uma variedade de proteínas, principalmente as citocinas pró inflamatórias. Com a ulceração, viria a colonização bacteriana da lesão e a liberação das toxinas que aumentariam a destruição do tecido. Na ausência de infecção, ocorreria a cura.

As drogas quimioterápicas afetam células em divisão tanto cancerosas como não cancerosas. As células da camada basal da mucosa bucal, por terem um rápido ciclo de divisão celular, são muito vulneráveis à ação dessas drogas. Os danos às mucosas seriam causados pela descamação da camada superficial, que resultaria na ulceração das camadas inferiores e na atrofia do tecido mucoso (WOO et al., 1993; EPSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 1999).

Fatores de risco, como idade, gênero, status nutricional, microbiota bucal, higiene bucal, função salivar e contagem de neutrófilos tem sido associados com aumento ou diminuição da severidade da mucosite (BARASCH; PETERSON, 2003).

Em relação à idade, enquanto Sonis ST; Sonis AL (1978), encontraram um aumento na prevalência de mucosite em pacientes pediátricos comparados a adultos com o mesmo tipo de tumor, McCarthy et al. (1998), observaram um aumento na prevalência e severidade da mucosite em pacientes mais velhos (BARASCH; PETERSON, 2003).

Quanto ao gênero, Chiara, em 1996, relatou uma incidência de mucosite significativamente maior para o sexo masculino, mas, McCarthy et al.,(1998) não encontraram diferença significativa. Portanto, permanece mal esclarecida a influência da idade e do gênero na incidência da mucosite bucal (BARASCH; PETERSON, 2003).

Muitas drogas quimioterápicas, como o metotrexate, doxorubicin e o 5-fluorouracil têm efeito citotóxico direto sobre as células da mucosa bucal resultando em danos ao epitélio.

Existem alguns métodos de se avaliar o grau de severidade da mucosite. O método WHO foi um dos métodos citados na literatura. Para atribuir um determinado grau à mucosite ele avalia as alterações da mucosa bucal, como eritema e

ulceração, em combinação a comprometimentos subjetivos e funcionais, como dor e capacidade de comer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979).

O método desenvolvido pelo National Cancer Institute (NCI) tem uma escala para pacientes sob radioterapia baseada apenas em sinais objetivos, têm outra escala para pacientes sob quimioterapia e aos que sofreram transplantes de medula óssea que contempla também elementos subjetivos como a capacidade de engolir (EPSTEIN et al., 2000).

Alguns grupos de estudo desenvolveram escalas mais direcionadas às ferramentas de pesquisa tentando eliminar completamente os aspectos subjetivos ou avaliá-los de forma independente para depois integrá-los a uma avaliação compreensiva como a Oral Mucosa Rating Scale (OMRS) (SCHUBERT et al., 1992).

A Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS), é uma escala bastante minuciosa, pois avalia o tamanho das úlceras e a severidade do eritema em relação à localização anatômica das lesões. Também considera outros aspectos subjetivos, como dor e capacidade de engolir, mas avalia sinais e sintomas de forma separada (SPIJKERVET et al., 1989; SONIS et al., 1999).

Não há evidências suficientes para concluir que cuidados bucais básicos como escovação, fio dental e enxaguatórios possam prevenir ou tratar a mucosite, apesar da importância da higiene na manutenção da saúde da mucosa bucal (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

O uso de preparações tópicas que incluem ingredientes como lidocaína, benzocaína, leite de magnésia, kaolin, pectina, clorexedina e difenidramina têm sido difundidos e utilizados amplamente, entretanto não há evidências significativas de sua eficácia no tratamento da mucosite (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

O uso de medicamentos na prevenção da ocorrência da mucosite induzida pela quimioterapia tem sido investigado.

Certas drogas anticolinérgicas, como a propantelina, protegeriam os pacientes da mucosite induzida pela quimioterapia com o quimioterápico etoposide (Barasch; Peterson, 2003)

A amifostine tem mostrado resultados contraditórios quanto à sua capacidade de reduzir a mucosite causada por quimioterapia e radioterapia, além de ser bastante tóxica e ter um custo muito elevado (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

Analgésicos derivados da morfina são recomendados para o alívio da dor a pacientes submetidos à quimioterapia de altas doses por permitirem doses menores e serem mais bem tolerados. Do mesmo modo, o hidrocloreto de benzidamida por ter propriedades antiinflamatórias, analgésica e antimicrobianas tem sido recomendado para o tratamento da mucosite relacionada com a radioterapia de média dosagem (EPSTEIN et al., 2001).

A crioterapia oral foi utilizada em vários estudos para reduzir a ocorrência de mucosite associada ao 5-FU pois se acreditava que, reduzindo a vascularização do epitélio bucal, diminuiria sua exposição ao quimioterápico (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

Nos últimos anos vêm se acumulando evidências clínicas de que o uso do laser de baixa potência pode reduzir a dor e a inflamação causadas pela mucosite (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

Os fatores de crescimento dos queratinócitos humanos também têm sido investigados. O repifermina e o palifermina, proteínas que estimulam a reparação de tecidos mucosos que contêm queratinócitos, foram avaliados em dois estudos

multicêntricos tendo sido relacionados a uma menor incidência e menor duração da mucosite (RUBENSTEIN; PETERSON; SCHUBERT, 2004).

Bellm et al. (2000), classificaram a mucosite como um dos piores efeitos colaterais do tratamento quimioterápico.

A deterioração da saúde bucal e os sintomas resultantes da falta de saliva têm uma influência significativa sobre a qualidade de vida do paciente oncológico durante e após o tratamento (JENSEN et al., 2003).

Apesar de a mucosite não representar um risco de vida ela pode causar dor severa e ter grande impacto no estado nutricional e na qualidade de vida do paciente (McCARTHY et al., 1998).

Surpreendentemente, um estudo conduzido por Dodd et al., em 2001, concluiu que a mucosite afeta o estado emocional dos pacientes, mas, não sua qualidade de vida.

2.2 Saliva e Fluxo Salivar

A saliva desempenha um importante papel na saúde bucal, regulando e mantendo a integridade dos tecidos moles e duros da cavidade bucal (SREEBNY, 2000).

A saliva total é uma mistura dos fluidos secretados pelas glândulas salivares maiores e menores, e fluido crevicular gengival. Ela é composta por uma variedade de eletrólitos, como o sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato, e fosfatos. Também são encontrados na saliva imunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas, e

produtos nitrogenados como a uréia e a amônia. Esses componentes interagem agindo na capacidade tampão da saliva, no metabolismo da placa dental, no processo de desmineralização e remineralização e na ação antibacteriana da saliva (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

O volume de saliva total num período de 24 horas varia entre 500 ml e 1,5 l dependendo da referência. Os índices de fluxo salivar podem variar consideravelmente durante esse período dependendo da demanda ou do estado psicológico do paciente (PORTER; SCULLY; HEGARTY, 2004).

Vários estudos sobre fluxo salivar em indivíduos saudáveis concordam com índices de 1.0 a 3.0 ml/ min para fluxo salivar estimulado normal, considerando valores entre 0,7 e 1,0 ml/ min como baixo e abaixo de 0,7 hipossalivação. Ao comer ou mastigar, o fluxo sobe para 4,0 ou 5,0 ml/ min. Para fluxo salivar total de repouso a média é de 0,3 ml/ min, mas pode chegar a 0,1 ml/ min ou menos durante o sono. Abaixo de 0,1 ml/ min é considerado hipossalivação (PORTER; SCULLY; HEGARTY, 2004; HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

A saliva total de repouso é uma mistura de secreções glandulares que chegam à boca sem estímulos exógenos como paladar, odor ou mastigação. O valor do fluxo salivar de repouso pode ser afetado por muitos fatores, como o grau de hidratação do indivíduo, a posição do corpo na ocasião da coleta, a exposição à luz, a estimulação prévia, o ritmo circadiano. Também influem a idade, o peso corpóreo, os aspectos psicológicos e a estimulação funcional (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

Um estudo com uma população de 1427 indivíduos com idades entre 20 e 69 anos, encontrou uma média de fluxo salivar de repouso de 0,33 ml/ min para os homens e 0,26 ml/ min para as mulheres (BERGHDAHL; BERGHDAHL, 2000).

Por muitos anos, pesquisadores vêm investigando as mudanças no fluxo salivar e na sua composição com o propósito de diagnosticar e monitorar várias doenças.

A hipossalivação pode fazer parte dos sintomas de certas doenças sistêmicas que afetam as glândulas salivares ou pode ser causada por fatores iatrogênicos como o uso de certos medicamentos, a radioterapia e a quimioterapia (PORTER; SCULLY; HEGARTY, 2004).

Agentes farmacológicos podem se antagonizar-se com muitos aspectos reguladores da salivação afetando tanto o fluxo salivar como também a composição da saliva (PAJUKOSK et al., 2001).

O principal mecanismo da xerostomia induzida por medicamentos está centrado na ação anticolinérgica ou simpaticomimética das drogas. A estimulação parassimpática produz grande quantidade de saliva com baixa concentração de proteínas enquanto a estimulação do simpático produz pouca saliva com alta concentração de proteínas, o que pode dar a sensação de secura. A xerostomia tem sido associada a centenas de medicamentos e as drogas mais comumente envolvidas são os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, atropínicos, betabloqueadores e antihistamínicos (PORTER; SCULLY; HEGARTY, 2004).

2.3 Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos podem ser divididos em quatro grupos: agentes alquilantes, antimetabólitos, antimitóticos e antibióticos citostáticos, além dos

glucocorticóides também usados como agentes antineoplásicos. Em geral o mecanismo de ação dessas drogas está baseado na inibição dos processos celulares, especialmente os relacionados ao metabolismo do ácido nucléico que inativa a mitose celular (JENSEN et al., 2003).

A era da quimioterapia para o tratamento dos tumores do tubo digestivo começou nos anos 1960, com drogas do grupo dos antimetabólitos. Elas foram assim denominadas por interferirem direta ou indiretamente na síntese ou formação do DNA, afetando as enzimas celulares ou os substratos de sistemas enzimáticos. Entre essas substâncias estão o metotrexate e o 5-fluorouracil.

O 5-fluorouracil (5-FU) é um dos mais efetivos antineoplásicos usados para o tratamento do câncer colorretal (MOERTEL; FLEMING; MCDONALD, 1995; WOLMARK; ROCKETTE; FISHER, 1993)

O mecanismo de citotoxicidade do 5-FU ocorre por inibição da enzima sintetase timidilato que causa uma deficiência de timidina que conseqüentemente resulta na inibição da síntese do ácido desoxirribonucléico. Os efeitos sobre o DNA e o RNA são mais significativos em células com alto índice mitótico, também são afetadas as células da medula óssea e do trato gastrointestinal (McCARTHY et al., 1998; JENSEN et al., 2003).

Muitos protocolos quimioterápicos são mielossupressivos e/ ou imunossupressivos aumentando a susceptibilidade do paciente a infecções bacterianas, virais ou fúngicas (RABER-DURLACHER et al., 2000).

A toxicidade dose limitante do 5FU é a inflamação, a mielossupressão e a mucosite (McCARTHY et al., 1998).

Polyzos et al. (1996), estudaram o efeito da tríplice associação do 5FU-metotrexate-ácido folínico contra a dupla 5-FU-ácido folínico. O conjunto tríplice foi

mais efetivo que o duplo, para pacientes com metástase hepática de adenocarcinoma colorretal, entretanto, os efeitos colaterais de toxicidade determinado pela mucosite e pela diarreia foram significativamente mais intensos no esquema tríplice.

O leucovorin é um folinato de cálcio derivado da vitamina ácido folínico que pode ser usado para reduzir os efeitos colaterais de grandes doses de metotrexate, assim como em combinação com o 5-FU, para aumentar sua efetividade.

O ácido folínico aumenta a quantidade de tetrahydrofolato dentro das células. O 5-FU cria um subproduto chamado fluorodeoxyuridine monofosfato que reage com o tetrahydrofolato formando um complexo que causa danos celulares. Mais precisamente, esses produtos juntos atuam sobre a enzima timidilato sintetase que cria a timina, um dos componentes do DNA, destruindo as células neoplásicas que são altamente mitóticas.

A quimioterapia citotóxica parece estar associada à liberação de serotonina pelas células do intestino delgado. A serotonina, 5-hydroxytryptamine (5-HT) é um vasoconstrictor encontrado nas plaquetas, mucosa gastrointestinal, mastócitos, tumores carcinogênicos e sistema nervoso central. Ela está relacionada à mobilidade intestinal, náusea, ciclos circadianos, comportamentos compulsivos e obsessivos, depressão e fome. Essa liberação de serotonina pode estimular os nervos vagos aferentes iniciando um reflexo de vômito. Os inibidores de 5HT-3 como o ondansetron e o granisetron são usados isoladamente ou em conjunto com a dexametasona com o intuito de diminuir o efeito emético da quimioterapia.

2.4 Saliva, quimioterapia e mucosite

Foi sugerido que índices de fluxo salivar reduzidos durante a quimioterapia podem ocorrer em parte por causa dos antieméticos prescritos, entretanto, as glândulas salivares e o fluxo salivar mostraram voltar imediatamente ao normal logo após a infusão (JENSEN et al., 2003).

Drogas quimioterápicas podem ser excretadas na saliva. Segundo Epstein et al. (2002), o contato direto dos agentes quimioterápicos com o epitélio oral pela secreção salivar poderia causar danos à mucosa.

Muitos agentes quimioterápicos foram identificados na saliva de pacientes sistemicamente tratados como o 5-FU, etoposide, carboplatin e paclitaxel, entre outros.

Parâmetros farmacocinéticos foram utilizados para investigar a relação entre a concentração salivar do 5-FU no plasma sanguíneo e o aparecimento da mucosite. A maioria dos pacientes apresenta um aumento da excreção no 5º. dia de infusão contínua da droga (MILANO et al., 1989). Já foi sugerido que adaptações na dosagem do 5-FU poderia diminuir a toxicidade da droga (JOULIA et al., 1999).

Joulia et al. (1999) observaram em 21 pacientes que entre aqueles que exibiram altos níveis salivares de 5-FU, cerca de 24% apresentaram mucosite, porém, estudo conduzido por Jansman et al. (2002), com 40 pacientes, concluiu que a aplicação de parâmetros farmacocinéticos para identificação dos níveis salivares e plasmáticos do 5-FU, não seria o método mais apropriado para a identificação de pacientes sob risco de desenvolverem mucosite.

Certos esquemas quimioterápicos causam uma diminuição transitória, mas significativa da produção salivar. Essa hipofunção salivar tem sido ligada a mucosite

por várias razões como insuficiência de fatores antimicrobianos (lactoferrin, lisozima, lactoperoxidase, etc.) e ausência de protetores da mucosa (glicoproteínas, sIgA e fatores de crescimento epidermal) (EPSTEIN et al., 2002).

Estudo conduzido por McCarthy et al. (1998), avaliaram que a ocorrência de fluxo salivar reduzido antes ou durante a quimioterapia foi o fator predisponente mais importante para o desenvolvimento da mucosite em pacientes tratados com 5-FU.

Segundo revisão bibliográfica realizada por Jensen et al. (2003), a maioria dos agentes quimioterápicos tem vida média pequena e uma eliminação rápida do plasma sanguíneo. A quimioterapia causa mudanças no índice de fluxo salivar e na composição da saliva, mas aparentemente não ocorrem mudanças permanentes no índice de fluxo salivar total estimulado.

Essa revisão cita ainda que em pacientes examinados após cinco anos de quimioterapia para linfoma, não foram encontradas mudanças nos índices de saliva total, tanto à saliva estimulada, quanto à não estimulada.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi investigar a ocorrência, o grau de severidade e a localização das lesões na mucosite bucal em relação à quantidade de saliva não estimulada produzida pelos pacientes, antes e durante a quimioterapia com 5-fluorouracil e ácido folínico.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

Para a finalidade deste estudo, foram avaliados 99 ciclos de quimioterapia, referentes ao tratamento de 33 pacientes, do ambulatório de Oncologia da disciplina de Gastroenterologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo, com idades entre 26 e 66 anos. Todos os pacientes eram portadores de adenocarcinoma colorretal e tinham indicação de tratamento adjuvante ou de câncer metastático.

O esquema de quimioterapia utilizado nesses pacientes foi uma combinação da droga antineoplásica 5-fluorouracil, com o agente modulador ácido folínico (leucovorin), num esquema de aplicação de 6 ciclos, compostos por cinco dias consecutivos de infusão a cada cinco semanas. Fez parte também do esquema terapêutico a aplicação de medicação sistemática e o antiemético cloridrato de ondansetrona.

4.2 Método

4.2.1 anamnese e exame clínico

Dados e informações foram coletados por anamnese, exame clínico bucal e amostras de saliva não estimulada.

Os exames clínicos foram realizados com luz apropriada, pelo mesmo examinador, entre a primeira e a segunda semana após a infusão, dependendo do período de ocorrência da mucosite.

Para padronizar as informações, um questionário específico foi desenvolvido abordando os seguintes tópicos (anexo A):

- a. História médica;
- b. Medicamentos em uso;
- c. Esquema de quimioterapia em uso;
- d. Exame clínico;
- e. Forma e grau de manifestação da mucosite bucal ;
- f. Queixas funcionais associadas à função salivar;
- g. Ciclo, data e hora da coleta da saliva.

Dados adicionais foram obtidos a partir dos prontuários hospitalares dos pacientes

4.2.2 parâmetros e escalas

Conforme os parâmetros adotados pela maioria dos estudos, consideram-se como normais os fluxos salivares iguais ou acima de 0,1 ml/ min e como reduzidos os fluxos abaixo de 0,1 ml/ min (PORTER et al., 2000).

Foram utilizados dois métodos diferentes para julgar a severidade da mucosite desenvolvida durante a quimioterapia. Os métodos WHO e OMAS. O método WHO, utiliza como parâmetro a escala abaixo e considera como mucosite a ocorrência dos sinais e sintomas a partir de grau 1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1993).

Severidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Sinais e sintomas	Nenhum sinal	Dor com eritema	Eritema, úlceras, possível comer alimentos sólidos	Úlceras, apenas dieta líquida	Alimentação impossível

Quadro 1- Escala WHO de mucosite bucal

O método OMAS, utiliza a escala abaixo como parâmetro e considera mucosite clinicamente relevante somente a ocorrência de úlceras com tamanho entre 1 e 3cm² e/ou eritema severo (SONIS et al., 1999).

	Ulceração				Eritema			
Semi mucosa labial Sup	0	1	2	3	0	1	2	3
Semi mucosa labial Inf	0	1	2	3	0	1	2	3
Mucosa jugal dir	0	1	2	3	0	1	2	3
Mucosa jugal esq	0	1	2	3	0	1	2	3
Dorso de Língua	0	1	2	3	0	1	2	3
Borda língua lateral dir	0	1	2	3	0	1	2	3
Borda língua lateral esq	0	1	2	3	0	1	2	3
Assoalho	0	1	2	3	0	1	2	3
Palato mole	0	1	2	3	0	1	2	3
Palato duro	0	1	2	3	0	1	2	3
Comissura labial interna	0	1	2	3	0	1	2	3

Quadro 2 – Escala OMAS de mucosite bucal

Escala OMAS de mucosite bucal

Eritema: 0= nenhum

1= sem severidade

2 = severo

Ulceração: 0= sem lesão

1= <1cm²

2 =1 a 3 cm²

3= > 3 cm²

4.2.3 coleta do material

Uma amostra de saliva não estimulada foi coletada antes do início da quimioterapia para que se pudesse conhecer o aporte salivar regular de cada um dos pacientes.

Para que fosse conhecida a quantidade média de saliva em ml/min. ,produzida por cada paciente durante a quimioterapia, uma amostra de saliva não estimulada foi coletada, em três diferentes ciclos do tratamento, sempre na quarta semana após a infusão das drogas quimioterápicas.

Todas as amostras de saliva foram coletadas em frascos idênticos graduados em milímetros cúbicos e precedidas da seguinte orientação:

- Engolir a saliva que tiver na boca e em seguida deixar a saliva se acumular ao longo de cinco minutos sem deglutir,
- Não movimentar a língua, nem conversar,
- Ao final de cinco minutos, cuspir a saliva no frasco graduado.

As coletas foram todas feitas no período da manhã, no horário que variava entre 2 e 3 horas após o café da manhã.

Antes da coleta foi solicitado aos pacientes, portadores de próteses total ou parcial removível, que removessem suas próteses.

Todas as coletas foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

4.2.4 análise estatística

Para a análise estatística foi usado o teste, do quiquadrado, ou o teste exato de Fisher para comparar as variáveis estudadas. Os níveis abaixo de $p = 0,05$ foram considerados significantes.

4.2.5 termo de consentimento livre e esclarecido

Dando cumprimento à lei no. 196/96, a todos os pacientes foram esclarecidos sobre os procedimentos a que seriam submetidos nesta pesquisa. Eles assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B) aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UNIFESP sob o registro: CEP 0179/02 em 05/04/2002 e aprovado pela Faculdade de Odontologia da USP sob o registro: CEP/OF.32/05 em 28/04/2005, conforme anexos C e D.

5 RESULTADOS

Foram estudados 33 pacientes em 99 ciclos de quimioterapia.

Idade, gênero e fluxo salivar antes e durante o tratamento foram associados à ocorrência de mucosite OMAS e WHO, tanto para pacientes com fluxo salivar normal quanto para pacientes com fluxo salivar reduzido. Também foram analisados o tamanho das lesões e os sítios de maior ocorrência.

Os dados clínicos dos pacientes e seus índices de fluxo salivar obtidos antes e durante a quimioterapia estão representados na Tabela 5.1 .

O grau de severidade da ulceração foi determinado pelo tamanho da maior úlcera ocorrida e o do eritema determinado pela severidade da lesão. Os parâmetros atribuídos foram os descritos na Tabela 5.2.

Tabela 5.1 - Idade, gênero e índices de fluxo salivar obtidos antes e durante a quimioterapia (n=33; ciclos =99)

Pac. N°.	Idade	Gênero	Fa	F1	F2	F3	Fmd
1	48	M	0,1	0,08	0,16	0,16	0,13
2	45	F	0,5	0,56	0,62	0,5	0,56
3	38	F	0,3	0,28	0,32	0,24	0,28
4	60	F	0,3	0,3	0,2	0,18	0,23
5	41	M	0,54	0,5	0,3	0,16	0,32
6	62	F	0,42	0,4	0,3	0,36	0,35
7	49	M	0,26	0,22	0,28	0,24	0,25
8	54	M	0,12	0,1	0,08	0,08	0,09
9	62	F	0,1	0,08	0,1	0,06	0,08
10	46	F	0,24	0,18	0,16	0,14	0,16
11	60	F	0,08	0,06	0,08	0,08	0,07
12	54	M	0,2	0,22	0,26	0,2	0,23
13	62	M	0,18	0,12	0,16	0,18	0,15
14	52	F	0,28	0,24	0,28	0,26	0,26
15	62	M	0,12	0,08	0,1	0,04	0,07
16	65	F	0,2	0,16	0,2	0,08	0,15
17	28	F	0,12	0,06	0,08	0,04	0,06
18	58	F	0,16	0,08	0,04	0,12	0,08
19	65	M	0,1	0,06	0,08	0,06	0,07
20	39	M	0,5	0,54	0,4	0,56	0,5
21	49	F	0,32	0,26	0,3	0,24	0,27
22	47	F	0,08	0,02	0,04	0,08	0,05
23	49	M	0,36	0,4	0,4	0,32	0,37
24	30	M	0,18	0,22	0,24	0,16	0,21
25	56	M	0,12	0,08	0,08	0,06	0,07
26	57	F	0,18	0,18	0,12	0,16	0,15
27	45	M	0,18	0,16	0,18	0,14	0,16
28	40	M	0,12	0,12	0,14	0,2	0,15
29	38	F	0,2	0,22	0,16	0,18	0,19
30	52	M	0,08	0,06	0,08	0,04	0,06
31	47	M	0,04	0,06	0,04	0,08	0,06
32	66	M	0,2	0,26	0,32	0,4	0,33
33	60	M	0,08	0,14	0,2	0,16	0,17

Fa - Índices de fluxo salivar antes da quimioterapia. F1, 2 e 3 - Fluxos salivares nos três ciclos estudados. Fmd – Média dos fluxos obtidos nos três ciclos

Tabela 5.2 - Valores atribuídos para a severidade da ulceração e do eritema ocorridos nos três ciclos estudados

Pac. Nº	U1	U2	U3	E1	E2	E3
1	2	1	1	2	1	1
2	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1
4	0	0	0	0	0	0
5	1	2	2	1	0	2
6	0	1	1	0	1	1
7	0	0	2	0	0	1
8	2	2	2	1	2	2
9	1	0	2	1	1	2
10	1	1	1	1	1	1
11	2	2	2	2	2	2
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	1	1	2	1	1	2
16	1	1	2	1	1	2
17	0	0	1	1	1	1
18	2	2	0	2	2	1
19	1	0	1	1	1	1
20	2	0	0	2	2	0
21	0	0	0	0	0	0
22	2	1	2	2	1	2
23	1	1	0	1	1	1

Continua...

Conclusão

Pac. No	U1	U2	U3	E1	E2	E3
24	0	0	1	0	0	1
25	1	1	1	1	1	1
26	0	0	0	0	0	0
27	2	0	0	1	1	1
28	0	0	0	0	0	0
29	0	1	1	0	1	1
30	1	2	2	2	2	2
31	2	2	2	2	2	2
32	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0

U = ulceração

Eritema:

Ulçeração:

E = eritema

0 = nenhum

0 = sem lesão;

U1-E1 = 1ª. Medida

1 = sem severidade

1 = <1cm²;

U2-E2 = 2ª. Medida

2 = severo

2 = 1 a 3 cm²;

U3-E3 = 3ª. Medida

3 = > 3 cm²

Os valores atribuídos à mucosite pela escala OMAS, considerando eritema severo e lesões maiores que grau 2 e os valores pela escala WHO, considerando a ocorrência de mucosite a partir de grau 1, foram:

Tabela 5.3 - Mucosite segundo as escalas OMAS e WHO

Paciente No.	Mucosite OMAS	Mucosite WHO
1	1	1
2	0	1
3	0	1
4	0	0
5	1	1
6	0	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	0	1
11	1	1
12	0	0
13	0	0
14	0	0
15	1	1
16	1	1
17	0	1
18	1	1
19	0	1
20	1	1
21	0	0
22	1	1
23	0	1
24	0	1
25	0	1
26	0	0
27	1	1
28	0	0
29	0	1
30	1	1
31	1	1
32	0	0
33	0	0

0=sem mucosite 1=com mucosite

Para melhor compreensão, os resultados serão apresentados separados, divididos por variável. Tiramos as casas decimais das porcentagens das Tabelas 5.4 a 5.14 por não terem grande significado estatístico nesse estudo.

5.1 Idade

A idade dos pacientes variou, entre 28 e 66 anos, sendo 51 anos a média de idade dos pacientes do grupo estudado. Não houve predominância de uma faixa etária sobre a outra em relação ao fluxo salivar normal, reduzido ou ocorrência de mucosite (Tabela 5.1).

5.2 Gênero

O grupo estudado foi composto por 15 mulheres (45%) e 18 homens (54%). A média do fluxo salivar de repouso neste grupo foi 0,23 ml/ min para as mulheres e 0,19 ml/min. para os homens. Não houve predominância de um gênero sobre o outro quando analisado em função das variáveis, fluxo salivar e mucosite (Tabela 5.1).

5.3 Fluxo Salivar antes e durante a Quimioterapia

A associação do fluxo salivar anterior ao tratamento com o fluxo salivar médio durante o tratamento, representados na tabela 5.4, resultou:

a) Do total de 33 pacientes:

- 25 (75%) apresentaram fluxos salivares com índices normais antes da quimioterapia.
- 8 (24%) apresentaram fluxos salivares com índices reduzidos.

b) Entre os 25 pacientes com fluxo normal antes da quimioterapia:

- 20 (80%) continuaram com seus fluxos normais durante a quimioterapia
- 5 (20%) passaram a apresentar os fluxos reduzidos.

c) Dos 8 pacientes que já tinham fluxos salivares reduzidos antes da quimioterapia:

- 2 (25%) passaram a apresentar fluxos normais durante a quimioterapia.
- 6 (75%) continuaram com seus fluxos reduzidos.

Tabela 5.4 - Fluxo salivar anterior à quimioterapia em relação ao fluxo salivar médio

Fmd						
Fa	normal	%	reduzido	%	total	%
normal	20	80	5	20	25	75
reduzido	2	25	6	75	8	24
Total	22		11		33	

Diferença significativa: $p = 0,008$

Fa – Fluxo salivar anterior a tratamento

Fmd – Média dos fluxos salivares medidos durante o tratamento

5.4 Fluxo Salivar antes da Quimioterapia associado à Mucosite

A associação do fluxo salivar anterior ao tratamento com a ocorrência de mucosite OMAS (úlceras com tamanho entre 1 e 3 cm² e/ ou eritema severo), representada na tabela 5.5, resultou na obtenção dos seguintes resultados:

- a) Do total de 33 pacientes participantes do estudo:
- 25 (75%) apresentaram os fluxos salivares com índices normais antes do tratamento.
 - 8 (24%) apresentaram os fluxos salivares com índices reduzidos antes do tratamento.
 - 14 (42%) desenvolveram mucosite OMAS
- b) Entre os 25 pacientes com fluxos normais antes do tratamento:
- 8 (32%) apresentaram mucosite
 - 17 (68%) não apresentaram mucosite.
- c) Entre os 8 pacientes com fluxos reduzidos antes do tratamento:
- 6 (75%) desenvolveram mucosite.
 - 2 (25%) não desenvolveram mucosite.

Tabela 5.5 - Fluxo salivar anterior ao tratamento em relação a mucosite OMAS

Mucosite OMAS						
Fa	sem	%	com	%	Total	%
normal	17	68	8	32	25	75
reduzido	2	25	6	75	8	24
Total	19		14		33	

Diferença significativa: p = 0,042

Fa – Fluxo salivar anterior ao tratamento

A associação do fluxo salivar anterior ao tratamento com a ocorrência de mucosite WHO, representada na tabela 5.6, resultou em diferença não significativa, conforme mostrado abaixo :

- a) Do total de 33 pacientes participantes do estudo, 24 (72,2%) desenvolveram mucosite WHO.
- b) Entre os 25 pacientes com fluxos normais antes do tratamento:
- 17 (68%) apresentaram mucosite WHO
 - 8 (32%) não apresentaram mucosite.
- c) Entre os 8 pacientes com fluxos reduzidos antes do tratamento:
- 7 (87%) desenvolveram mucosite WHO.
 - 1 (12%) não desenvolveram mucosite.

Tabela 5.6 - Fluxo salivar anterior ao tratamento em relação a mucosite WHO

Mucosite WHO						
Fa	sem	%	com	%	Total	%
normal	8	32	17	68	25	75
reduzido	1	12	7	87	8	24
Total	9		24		33	

Diferença não significante: $p = 0,277$

Fa – Fluxo salivar anterior ao tratamento

5.5 Fluxo Salivar durante a Quimioterapia associado à Mucosite

Para possibilitar a análise estatística foi calculada uma média dos índices dos fluxos salivares medidos nos três ciclos analisados, durante o tratamento.

A associação do fluxo salivar médio com a ocorrência de mucosite OMAS (úlceras com tamanho entre 1 e 3cm² e/ou eritema severo), representada na tabela 5.7, resultou :

- a) Dos 33 pacientes estudados:
- 22 (66%) apresentaram fluxos salivares com índices normais durante o tratamento.
 - 11 (33%) apresentaram fluxos salivares reduzidos.
 - 14 (42%) desenvolveram mucosite pelo método OMAS.
- b) Entre os 22 pacientes com fluxos normais durante o tratamento:
- 6 (27%) tiveram mucosite pelo método OMAS.
 - 16 (72%) não desenvolveram mucosite.
- c) Entre os 11 pacientes com fluxos reduzidos durante o tratamento:
- 8 (72%) desenvolveram mucosite .
 - 3 (27%) não desenvolveram.

Tabela 5.7 - Fluxo salivar médio durante o tratamento associado à mucosite OMAS

Mucosite OMAS						
Fmd	sem	%	com	%	total	%
normal	16	72	6	27	22	66
reduzido	3	27	8	72	11	33
Total	19		14		33	

Fmd - fluxo salivar médio durante o tratamento

A associação do fluxo salivar médio durante o tratamento com a ocorrência de mucosite pelo método WHO, representada na tabela 5.8, resultou :

- a) Do total de 33 pacientes, 24 (72%) desenvolveram mucosite pelo método WHO.
- b) Entre os 22 pacientes com fluxos normais durante o tratamento:
- 13 (59%) desenvolveram mucosite WHO.
 - 9 (40%) não desenvolveram mucosite.
- c) Entre os 11 pacientes com fluxos salivares reduzidos:
- 100% por cento desenvolveram mucosite WHO.

Tabela 5.8 - Fluxo salivar médio durante o tratamento associado à mucosite WHO

Mucosite WHO						
Fmd	sem	%	com	%	Total	%
normal	9	40	13	59	22	66
reduzido	0		11	100	11	33
Total	9		24		33	

Diferença significativa: $p = 0,013$

Fmd – Média dos fluxos salivares medidos durante o tratamento

5.6 Ulceração

A associação do fluxo salivar anterior ao tratamento com a ocorrência de ulceração (considerando qualquer tamanho de úlcera), representada na tabela 5.9, resultou:

- a) Do total de 33 pacientes:
- 24 (72%) desenvolveram pelo menos um episódio de ulceração durante a quimioterapia.
 - 9 (27%) não desenvolveram.
- b) Entre os 25 pacientes que apresentaram fluxos salivares de índices normais durante a quimioterapia:

- 16 (64%) desenvolveram ulceração.

- 9 (36%) não desenvolveram.

c) Entre os 8 pacientes que apresentaram fluxos salivares reduzidos :

- 8 (100%) desenvolveram ulceração.

Tabela 5.9 - Fluxo salivar anterior ao tratamento associado à ulceração

Ulceração						
Fa	sem	%	com	%	Total	%
normal	9	36	16	64	25	75
reduzido	0		8	100	8	24
Total	9		24		33	

Diferença significativa: $p = 0,053$

Fa – Fluxo salivar anterior a tratamento

A associação do fluxo salivar médio durante o tratamento com a ocorrência de ulceração (considerando qualquer tamanho de úlcera), representada na tabela 5.10, resultou:

a) Entre os 22 pacientes com fluxos salivares de índices normais durante a quimioterapia:

- 13 (59%) desenvolveram ulceração .

- 9 (40%) não desenvolveram .

b) Entre os 11 pacientes com fluxos reduzidos:

- 11 (100%) desenvolveram ulceração .

Tabela 5.10 - Fluxo salivar médio normal e reduzido associados à ulceração

Ulceração						
Fmd	sem	%	com	%	Total	%
normal	9	40	13	59	22	66
reduzido	0		11	100	11	33
Total	9		24		33	

Diferença significativa: $p = 0,013$

Fmd – fluxo salivar médio durante o tratamento.

A associação dos fluxos salivares com os ciclos nos quais ocorreram ulcerações, representada na tabela 5.11, resultou:

- a) Entre os 99 ciclos estudados, observou-se a ocorrência de ulceração em 56 (56%) ciclos.
- b) Entre os 66 ciclos de pacientes que apresentaram fluxos salivares de índices normais durante a quimioterapia:
 - em 28 (42%) ciclos ocorreram ulceração.
 - em 38 (57%) ciclos não ocorreram.
- c) Entre os 33 ciclos com fluxos salivares reduzidos:
 - em 28 (84%) ocorreram ulceração.
 - em 5 (15%) não ocorreram.

Tabela 5.11 - Fluxos salivares médios associados à ciclos com ulceração

Ciclos com ulceração						
Fmd	sem	%	com	%	total	%
normal	38	57	28	42	66	66
reduzido	5	15	28	84	33	33
Total	43		56		99	

Diferença significativa: $p = 0,001$

Fmd – fluxo salivar médio durante o tratamento

Os sítios de ocorrência das úlceras durante os 99 ciclos estudados correlacionados ao grau de severidade, representados na tabela 5.12, resultaram :

- a) Do total de 68 lesões, a semimucosa do lábio inferior (39%) foi a localização com maior porcentagem de incidência, seguido da borda lateral de língua direita (14%) e comissura labial interna (11%).
- b) Entre as 44 lesões de grau 1, a semimucosa labial inferior (31%) foi a localização com maior porcentagem de incidência, seguido da comissura labial interna (18%) e borda lateral de língua direita (13%)
- c) Entre as 24 lesões de grau 2, a semimucosa do lábio inferior foi a localização de maior percentual de incidência seguido da borda de língua e lateral direita de língua (16%), conforme quadro 10 abaixo.

Tabela 5.12 - Localização das úlceras em relação ao grau de Severidade

GRAU	0	1	2	3	Total
SMLS		3	1		4
%		6	4		5
SMLI		14	13		27
%		31	54		39
MJD		4	2		6
%		9	8		8
MJE		3	2		5
%		6	8		7
BLLD		6	4		10
%		13	16		14
BLLE		3	1		4
%		6	4		5
AB			1		1
%			4		1

Continua...

Conclusão

GRAU	0	1	2	3	Total
PM		2			2
%		4			2
PD		1			1
%		2			1
CLI		8			8
%		18			11
Total	0	44	24		68

Nomenclatura:

SMLS= semimucosa labial superior

SMLI= semimucosa labial inferior

MJD= mucosa jugal direita

MJE= mucosa jugal esquerda

BLLD= borda de língua e lateral dir

BLLE= borda de língua e lateral esq

CLI= comissura labial interna

AB= assoalho da boca

PM= palato mole

PD= palato duro

5.7 Eritema

Associou-se o fluxo salivar antes e durante a quimioterapia com ocorrência de eritema (apenas eritema severo) com os fluxos salivares normais e reduzidos.

Associação do fluxo salivar anterior ao tratamento com a ocorrência de eritema severo, representada na tabela 5.13, resultou:

- a) Entre os 33 pacientes, 12 (36%) desenvolveram eritema severo em pelo menos um dos ciclos estudados.
- b) Entre os 25 pacientes com fluxos salivares de índices normais antes da quimioterapia:
 - 19 (76%) não desenvolveram eritema severo.
 - 6 (24%) desenvolveram eritema severo.
- c) Entre os 8 pacientes com fluxos reduzidos antes do tratamento:
 - 6 (75%) desenvolveram eritema severo durante o tratamento.
 - 2 (25%) não desenvolveram eritema .

Tabela 5.13 - Fluxo salivar anterior ao tratamento em relação à ocorrência de eritema severo

Eritema severo						
Fa	sem	%	com	%	total	%
normal	19	76	6	24	25	75
reduzido	2	25	6	75	8	24
Total	21		12		33	

Diferença significativa: $p = 0,015$

Fa – Fluxo salivar anterior ao tratamento

Associação do fluxo salivar durante o tratamento com a ocorrência de eritema severo, representada na tabela 5.14, resultou:

- a) Do total de 33 pacientes, 12 (36%) desenvolveram eritema severo.
- b) Entre os 22 pacientes com fluxos salivares de índices normais durante a quimioterapia:
 - 4 (18%) desenvolveram eritema severo
 - 18 (81%) não desenvolveram.
- c) Entre os 11 pacientes com fluxos salivares reduzidos durante o tratamento:
 - 8 (72%) desenvolveram eritema severo
 - 3 (27%) não desenvolveram .

Tabela 5.14 – Fluxo salivar durante o tratamento em relação à eritema severo

Eritema severo						
Fmd	sem	%	com	%	Total	%
normal	18	81	4	18	22	66
reduzido	3	27	8	72	11	33
Total	21		12		33	

Diferença significant e: $p = 0,004$

Fmd – Média dos fluxos salivares medidos durante o tratamento

6 DISCUSSÃO

Existem evidências de que a saliva transporta os agentes estomatotóxicos diretamente para a mucosa bucal o que poderia ser a causa da mucosite.

Duas revisões consultadas, citam artigos que ligam fluxo salivar reduzido à ocorrência de mucosite.

Segundo Jensen et al. (2003), quando o fluxo salivar está baixo, por conta de uma menor capacidade de diluição, ocorre um contato mais prolongado da saliva concentrada da droga com o epitélio bucal imediatamente antes da deglutição o que poderia levar a um aumento da toxicidade nos tecidos bucais ou mucosite.

Epstein et al. (2002), concluiu que o fluxo salivar reduzido poderia estar relacionado à mucosite por causa da insuficiência de fatores antimicrobianos ou da ausência de protetores na mucosa.

Sonis et al. (1999,) referiu que um dos maiores impedimentos aos avanços na pesquisa da mucosite é a dificuldade em se comparar resultados entre os estudos já realizados, pois, ao avaliar o grau de severidade da mucosite cada autor utilizou um método diferente comprometendo a análise como um todo. Nesse sentido, optamos por utilizar dois métodos de avaliação da mucosite: as escalas OMAS e WHO.

A escala OMAS foi proposta por Sonis et al. (1999), para suprir a necessidade de um método que uniformizasse as informações e que fosse validado em todas as esferas científicas. Ela avalia objetivamente sinais como o eritema, tamanho e localização das ulcerações nos vários sítios da boca.

Utilizou-se também a escala WHO porque este método associa de maneira bem simples sintomas subjetivos como a dor com o comprometimento da

funcionalidade, como a capacidade de se alimentar, por exemplo. Crê-se que juntos, os dois métodos se complementam.

Assim sendo, amostras do fluxo salivar foram coletadas antes da quimioterapia para que se pudesse conhecer a quantidade de saliva que o paciente produzia normalmente. Não houve preocupação com fluxos já reduzidos pelo uso contínuo de medicamentos sistêmicos, pois, durante a quimioterapia os pacientes continuavam a fazer uso dessas drogas e para a finalidade deste estudo era relevante conhecer o aporte salivar que o paciente dispunha no cotidiano e dentro dessa realidade confrontá-lo com a ocorrência da mucosite. Durante a quimioterapia, para se obter um valor próximo ao real, foram coletadas amostras de saliva em três ciclos diferentes e dos três índices foi calculada uma média.

Estudo conduzido por Milano et al. (1989), mostrou que a maioria dos pacientes apresenta um aumento da excreção salivar do 5-FU no quinto dia de infusão contínua, que depois cai rapidamente. Jensen et al. (2003), relataram que os índices de fluxo salivar reduzidos durante a quimioterapia podem ocorrer em parte por causa dos antieméticos prescritos e que o fluxo salivar volta imediatamente ao normal após o tratamento. Nesse estudo, as coletas realizadas durante o tratamento, ocorreram na quarta semana pós-quimioterapia, período que coincidia com o comparecimento dos pacientes ao ambulatório para sua consulta oncológica. Essa data era conveniente para esse trabalho pois nos interessava que o fluxo salivar não estivesse mais sob o efeito dos antineoplásicos e medicamentos coadjuvantes. Os resultados obtidos nesse estudo ratificam essas informações pois observamos que entre os 25 pacientes que tinham fluxos salivares com índices normais antes da quimioterapia, 20 (80%) continuaram com seus fluxos normais durante o tratamento

e apenas 5 (20%) passaram a apresentar fluxos reduzidos, apesar dos antieméticos administrados a todos durante a quimioterapia conforme tabela 5.4.

Além disso, nessa fase, normalmente o paciente já se encontrava recuperado de qualquer surto de mucosite que, dependendo da gravidade, podia dificultar o exame clínico, influir na salivação e no ato de cuspir alterando o índice do fluxo salivar que para o estudo era muito relevante.

Segundo o método OMAS a mucosite só é clinicamente relevante quando ocorrem úlceras de 1 a 3 cm² ou maiores e/ou eritema severo. Entretanto, observa-se no grupo estudado que as úlceras menores de 1 cm², principalmente quando em grande número, também foram fonte de grande desconforto. Então, ao considerar-se clinicamente relevante também os episódios com a ocorrência de úlceras menores, um índice de mucosite expressivamente aumentado foi constatado neste estudo. Isto fica mais claro quando analisando a tabela 5.7, observa-se que entre os 33 pacientes, 14 (42%) desenvolveram mucosite OMAS e analisando a tabela 5.9 percebe-se que 24 pacientes (72 %) desenvolveram ulceração.

Em relação ao índice de fluxo salivar, no grupo estudado encontrou-se médias de 0,21ml/ min para homens e 0,26 ml/ min, para mulheres.

Berghdahl e Berghdahl (2000), em estudo com população de 1427 indivíduos, com idades entre 20 a 69 anos, mostrou uma média de fluxo salivar de repouso de 0,33 ml/ min para os homens e coincidentemente de 0,26 ml/ min para as mulheres.

McCarthy et al. (1998) sugeriram que fluxo salivar reduzido poderia ser um fator predisponente para o desenvolvimento da mucosite em pacientes tratados com o 5-FU. Nesse estudo ele utiliza apenas a escala WHO como instrumento de avaliação da ocorrência de mucosite.

Nesse sentido, nosso estudo possibilita uma avaliação mais completa dos episódios, pois, utiliza a escala WHO e o método OMAS. Além de associar o fluxo salivar antes e durante o tratamento com fluxos normal e reduzido, também associa ao fluxo salivar o grau de severidade das lesões e os locais de maior incidência das lesões.

Os nossos resultados mostraram que segundo OMAS, entre os 22 pacientes que apresentaram índices de fluxos salivares normais durante o tratamento, 6 (27%) desenvolveram mucosite e entre os 11 pacientes que apresentaram índices de fluxos salivares reduzidos, 8 (72%) desenvolveram mucosite, conforme Tabela 5.6, enquanto que pelo método WHO, entre os 11 pacientes com fluxos salivares reduzidos, 11 (100%) apresentaram mucosite, conforme tabela 5.7. Resumindo, para o grupo estudado, em comparação aos pacientes com índice de fluxo salivar normal, os pacientes com fluxo reduzido, antes e durante a quimioterapia, apresentaram maior prevalência de mucosite em ambos os métodos.

Diante dos resultados obtidos, podemos afirmar que conhecer o fluxo salivar do paciente é de grande importância para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e redução da mucosite causada por agentes quimioterápicos e que tem sido a causa de grande sofrimento por parte de nossos pacientes oncológicos.

7 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos, concluímos:

- 1 Os pacientes com fluxo salivar reduzido antes e durante a quimioterapia desenvolveram mais mucosite OMAS e WHO em comparação com os pacientes de fluxos normais.
- 2 Os pacientes com fluxo salivar reduzido tiveram mais ulceração, considerando qualquer tamanho de lesão.
- 3 Os pacientes com fluxo salivar reduzido antes do tratamento, permaneceram com o fluxo salivar reduzido durante o tratamento .
- 4 A semimucosa do lábio inferior e as bordas laterais de língua foram os sítios de maior incidência de ulceração e também o local onde ocorreram as úlceras de maior severidade.

REFERÊNCIAS¹

Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39(2):91-100.

Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000 ;8(1):33-9.

Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79(9):1652-8.

Chiara S, Nobile NT, Sanguinet O, Cognein P, Rosso R. Oral mucositis in advanced colorectal cancer patients receiving continuous 5-fluorouracil (5-FU) infusions (c.i.)+oral leukovorin (L-LV). *Supp Care Cancer* 4 1996; 238.

Dodd MJ, Miaskowski C, Dibble SL, Paul SM, MacPhail L, Greenspan D, Shiba G. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(6):498-505.

Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(3):273-6.

Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 2000;89(11):2258-65.

Epstein JB, Silverman SJr, Paggiarino DA. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001;92(4):875-85.

Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(1):39-44.

¹ De acordo com Estilo Vancouver – Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE

Humphrey SP, Williamson RT A review of saliva: normal composition, flow, and function J Prosthet Dent 2001;85(2):162-9.

Jansman FG, Coenen JL, De Graaf JC, Tobi H, Sleijfer DT, Brouwers JR Relationship between pharmacokinetics of 5-FU in plasma and in saliva, and toxicity of 5-fluorouracil/folinic acid. Anticancer Res 2002;22(6B):3449-55.

Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. Support Care Cancer 2003; 11(4):199-200.

Joulia JM, Pinguet F, Ychou M, Duffour J, Astre C, Bressolle F. Plasma and salivary pharmacokinetics of 5-fluorouracil (5-FU) in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-FU bolus plus continuous infusion with high-dose folinic acid. Eur J Cancer 1999;35(2):296-301.

McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. Oral Oncol 1998 ;34(6):484-90.

Milano G, Thyss A, Santini J, Frenay M, Francois E, Schneider M, Demard F. Salivary passage of 5-fluorouracil during continuous infusion. Cancer Chemother Pharmacol 1989;24(3):197-9.

Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS-Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection on stage III colon carcinoma- a final report. Ann Intern Med 1995;122(5):321-6.

Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases; Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92(6):641-9.

Polyzos A, Tsavaris N, Giannopoulos A, Bacoyiannis C Biochemical modulation of fluorouracil: comparison of methotrexate, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol 1996;38(3):292-7. 1996;38(3):292-7.

Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97(1):28-46.

Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000;8(5):366-71.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026-46.

Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992;69(10):2469-77.

Seto BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(5):493-7.

Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 1989;18(3):167-71.

Sonis ST, Sonis AL, Liberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978;97(3):466-72.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998 ;34(1):39-43.

Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer* 1999;85(10):2103-13.

Sonis ST, Oster G, Fuchs H. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201-5.

Sreebny LM. Saliva in healthy and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000;50:140-61.

Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25(5):538-51.

Wolmark N, Rockette H, Fisher B. The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as post-operative adjuvant therapy for primary colon cancer. Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1879-87.

Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 1;72(5):1612-7.

World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva. World Health Organization 1979;15-22.

ANEXOS

ANEXO A – Ficha clínica

EPM – UNIFESP
DISCIPLINA DE GASTROENTEROLOGIA - SETOR DE ONCOLOGIA

“Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia”

FICHA CLÍNICA

Data do atendimento:...../...../.....RGHSP:.....
 Nome:.....
 Idade: Data nascimento: / /19
 Sexo: F () M () Natural de (cidade/estado):.....
 Endereço:.....
 Cidade: CEP:..... Estado:.....
 Telefone: Comercial:.....
 Residencial:.....
 Profissão:.....
 Responsável:.....
 Tel Resp:.....

a) **História Médica** (pregressa, atual, diagnóstico, local, estágio):

.....

b) **Hábitos:** Fumante: S () N () Álcool: S () N ()

c) **Tratamento:**

- Plano de quimioterapia:

.....

- Medicamentos de uso diário:

.....

d) **Plano de radioterapia :**

.....

e) **História Odontológica:** (historia anterior, queixas, doença atual)

.....

Nome:..... **Data:**

1. Fase da Quimioterapia: Inicial () Ciclo:.....

2. Função Salivar:

Sialometria de repouso: Hora:.....

3. Sintomas Subjetivos de Secura Bucal:

- Sensação de secura bucal: S () N () ardência ()
- Quantidade diária de água ingerida: < de 2 copos () > de 2 ()
- Precisa de água p/ ingerir alimentos secos? S () N ()
- Acorda para beber água durante à noite? S () N ()
- Sensibilidade a determinados alimentos: S () N ()
- Sensação de gosto alterada? S () N ()
- Próteses com problema de retenção? S () N ()

4. Mucosite:

A) Método OMAS:

	Ulceração/pseudomembrana				Eritema			
	0	1	2	3	0	1	2	3
SM Lab Sup	0	1	2	3	0	1	2	3
SM Lab Inf	0	1	2	3	0	1	2	3
M Jugal D	0	1	2	3	0	1	2	3
M Jugal E	0	1	2	3	0	1	2	3
Dorso Língua	0	1	2	3	0	1	2	3
B Língua L D	0	1	2	3	0	1	2	3
B Língua L	0	1	2	3	0	1	2	3
Assoalho	0	1	2	3	0	1	2	3
Palato mole	0	1	2	3	0	1	2	3
Palato duro	0	1	2	3	0	1	2	3
Comis Lab Int	0	1	2	3	0	1	2	3

Eritema: 0= nenhum; 1= sem severidade; 2= severo

Ulceração: 0= sem lesão; 1= <1cm²; 2 =1 a 3 cm²; 3= > 3 cm²

B) Método WHO

Escala	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
WHO	Nenhum sinal	Dor com eritema	Eritema, Úlceras, possível comer alimentos sólidos	Úlceras, apenas dieta líquida	Alimentação impossível

5. Leucócitos: Data:..... Contagem:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1 – O título do projeto é “Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia”
- 2 – O objetivo deste estudo é prevenir ou diminuir os problemas bucais causados pela quimioterapia.
- 3 – Para tanto, os pacientes terão o fluxo salivar monitorado após cada ciclo de quimioterapia.
- 4 – Esse procedimento é realizado através da coleta de um pouco de saliva em vários momentos do tratamento.
- 5 – Estes procedimentos implicam em desconforto mínimo.
- 6 – Como benefício, todos os pacientes receberão orientação para aperfeiçoamento dos métodos de higiene oral, instrução sobre dieta e exame odontológico completo.
- 7 – A qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Anelena Rocha Antuniassi que pode ser encontrada no endereço: Rua Botucatu 740, 2º. andar, telefone 55491711. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162;
- 9 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 10 – É garantido o direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 11 – É garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 12 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 13 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico-odontológico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 14 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia”

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1 – O título do projeto é “Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia”
- 2 – O objetivo deste estudo é prevenir ou diminuir os problemas bucais causados pela quimioterapia.
- 3 – Para tanto, os pacientes terão o fluxo salivar monitorado após cada ciclo de quimioterapia.
- 4 – Esse procedimento é realizado através da coleta de um pouco de saliva em vários momentos do tratamento.
- 5 – Estes procedimentos implicam em desconforto mínimo.
- 6 – Como benefício, todos os pacientes receberão orientação para aperfeiçoamento dos métodos de higiene oral, instrução sobre dieta e exame odontológico completo.
- 7 – A qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Anelena Rocha Antuniassi que pode ser encontrada no endereço: Rua Botucatu 740, 2º. andar, telefone 55491711. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162;
- 9 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 10 – É garantido o direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 11 – É garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 12 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 13 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento medico-odontológico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 14 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia”

Eu discuti com o Dr. Anelena Rocha Antuniassi sobre a minha decisão em participar

ANEXO C - Aprovação do Comitê de Ética da UNIFESP

São Paulo, 05 de abril de 2002

CEP Nº 0179/02

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): ANELENA ROCHA ANTUNIASSI

Disciplina/Departamento: Gastroenterologia/Medicina

Ref.: Projeto de Pesquisa

Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto acima.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em 02/10/02

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética da FOUSP

CEP/OF.32/05

São Paulo, 28 de abril de 2005

Senhora Pesquisadora

Informamos a Vossa Senhoria, que diante de Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, estamos cientes da aprovação do projeto de pesquisa intitulado **"Monitoramento e manejo do fluxo salivar de pacientes oncológicos como estratégia de controle e tratamento das complicações orais resultantes da quimioterapia"** e que tal estudo terá suas informações clínicas, obtidas a partir do acompanhamento do tratamento de pacientes do Ambulatório de Oncologia do Departamento de Medicina da Clínica de Gastroenterologia da UNIFESP, utilizadas no projeto **"A ocorrência e severidade da mucosite bucal em relação à quantidade de saliva não estimulada produzida por pacientes sob quimioterapia com o 5 fluorouracil e ácido folínico"**, ambos de sua autoria, não havendo nenhuma oposição por parte deste CEP, com relação a sua realização.

Sendo o que se nos apresentava, valemo-nos da oportunidade para reiterar-lhe os nossos protestos de elevada estima e distinta consideração.


Prof. Dr. **Rogério Nogueira de Oliveira**
Coordenador do CEP-FOUSP

Ilustríssima Senhora
Anelena Rocha Antuniassi
Departamento de Estomatologia

R. Prof. Lineu Prestes, 2227 - Cidade Universitária "Aramando de Salles Oliveira" CEP: 05508-000
São Paulo - SP - Distrito Telefônico: (011) 3091-0932/3091-7817/3091-7860 - Compras: (011) 3091-7825

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)