

Maria de Lourdes Martins Pereira

**Avaliação de mucosite no tratamento quimio e
radioterápico do *carcinoma* espinocelular de
boca e orofaringe**

**SÃO PAULO
2009**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Maria de Lourdes Martins Pereira

**Avaliação de mucosite no tratamento quimio e
radioterápico do *carcinoma* espinocelular de
boca e orofaringe**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Hospital Heliópolis (HOSPHEL) para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Abrão Rapoport

**SÃO PAULO
2009**

Pereira, Maria de Lourdes Martins

Avaliação de mucosite no tratamento quimio e radioterápico do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe / Maria de Lourdes Martins Pereira. São Paulo, 2009.

54p.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Ciências da saúde do Hospital Heliópolis – Hospital Heliópolis – São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Abrão Rapoport.

1. Mucosite 2. Quimioterapia 3. Radioterapia 4. Carcinoma Espinocelular 5. Boca 6. Orofaringe.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte e comunicado o autor a referência da citação.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura: _____

E-mail: _____

Dedico este trabalho ...

*Aos meus pais, Manuel e Elma,
presenças essenciais na minha vida...*

*Aos meus irmãos e cunhada, Alfredo, Docinia e Márcia,
por estarem sempre me apoiando e estimulando nesta jornada...*

O meu eterno agradecimento.

Agradecimentos

Ao Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis e meu orientador, Prof. Dr. Abrão Rapoport, que me ensinou estudar, escrever e tornou meu projeto uma realidade.

Ao Prof. Dr. Odilon Victor Porto Denardin, pela sua imensa colaboração em todas as fases deste curso e em todos os momentos do nosso convívio.

Aos funcionários do Curso de Pós-Graduação do Complexo Hospitalar Heliópolis, pela orientação, atenção e carinho despendidos, em especial, a Rosicler Aparecida de Melo, Selma Pagotto e Adenilda Leite Felix

A Dra. Célia Regina Soares, Chefe do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Marcelina, agradeço pela colaboração com sua experiência e incentivo nos momentos mais difíceis.

Ao Dr. Reginaldo Ferreira, Chefe do Serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, do Hospital Santa Marcelina e equipe pelo incentivo ao ensino e a pesquisa.

A minha família que, com certeza, sempre torceu por mim.

A todos os pacientes que participaram deste trabalho.

A todos os amigos e colaboradores que diretamente ou indiretamente contribuíram para que eu tivesse força e vontade de persistir com o sonho deste projeto.

A Deus, por sempre iluminar meu caminho.

Sumário

Lista de Tabelas e Figura	vi
Lista de Abreviaturas	vii
Resumo.....	viii
Summary	ix
1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
4.1 Casuística.....	19
4.2 Método	19
4.2.1 Dados referentes ao tratamento radioterápico.....	20
4.2.2 Dados referentes ao tratamento quimioterápico	23
4.2.3 Dados referentes ao tratamento rádio-quimioterapia (RT-QT)	24
4.2.4 Dados referentes aos critérios de avaliação da mucosite.....	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO.....	33
7 CONCLUSÕES.....	39
REFERÊNCIAS	40
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	46
ANEXOS.....	47

Lista de Tabelas e Figura

TABELA 1 – Critérios mucosite oral – OMS	25
TABELA 2 – Distribuição das variáveis demográficas de acordo com a presença de mucosite.....	27
TABELA 3 – Distribuição das variáveis de localização do tumor de acordo com a presença de mucosite	28
TABELA 4 – Distribuição das variáveis de características do tumor de acordo com a presença de mucosite	29
FIGURA 1 – Distribuição da frequência de mucosite de acordo com tamanho do tumor, presença de linfonodos e associação com quimioterapia	29
TABELA 5 – Distribuição das variáveis de tratamento do tumor de acordo com a presença de mucosite	30
TABELA 6 – Distribuição das variáveis de efeitos adversos do tratamento de acordo com a presença de mucosite	31
TABELA 7 – Distribuição das variáveis de estudo, com significância para presença de mucosite, de acordo com os graus da lesão inflamatória. ...	32

Lista de Abreviaturas

Rad	Unidade de dose de radiação absorvida
Gy	Unidade de dose de radiação absorvida
cGy	Unidade de dose de radiação absorvida
HP	Peróxido de hidrogênio
TC	Tomografia computadorizada
ORN	Osteoradionecrose
HBO	Oxigênio hiperbárico
T	Tumor
N	Linfonodo
M	Metástase
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
KPSS	Karnofsky Performance Status Scale
CTC	Clinical target volume
GTV	Gross tumor volume
PTV	Planning target volume
SBC	Self-care behaviors

Resumo

PEREIRA MLM. Mucosite como complicação no tratamento quimio e radioterápico do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – Hospitel, São Paulo; 2009.

INTRODUÇÃO: A mucosite oral induzida pela radio e quimioterapia representa um desafio constante na terapia antineoplásica. Destaca-se como o efeito agudo mais frequente e o maior fator dose limitante no tratamento do carcinoma epidermóide, podendo causar morbidade e atrasar o plano de tratamento, retardando a recuperação do paciente. Muitas tentativas têm sido feitas com intuito de desenvolver um tratamento ou método preventivo para minimizar a severidade da mucosite oral exigindo um acompanhamento cuidadoso multidisciplinar. Embora a terapêutica no tratamento da mucosite tenha se mostrado com características de suporte e paliativa, não há um consenso sobre o tratamento mais indicado.

OBJETIVOS: Avaliar a frequência da mucosite no tratamento do carcinoma epidermoide de boca e orofaringe, induzida pela radio e quimioterapia em relação à demografia, localização, característica do tumor (tamanho, linfonodos e metástases), modalidades de tratamento (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e associações), doses de radioterapia, complicações e grau da lesão inflamatória. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Estudo observacional retrospectivo, baseado no levantamento de dados obtidos nos prontuários de 300 pacientes. Foram observados 110 casos onde se fez um levantamento dos seguintes dados: registro do paciente, gênero, idade, tumor: localização e estadiamento (TNM), terapêutica: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, para observação da mucosite. **RESULTADOS:** No estudo apresentado a mucosite não variou em relação ao gênero, à faixa etária e a localização. O tamanho da lesão e a presença de linfonodos mostraram ser a variável que mais influencia na frequência da mucosite. De acordo com o tratamento, a mucosite aumenta quando há uma associação com quimioterapia. Não houve uma variação significativa na presença de outras complicações e em relação a dose total radiação. **CONCLUSÕES:** A distribuição da frequência de mucosite variou significativamente em relação ao tamanho do tumor, presença de linfonodos e quanto ao tratamento, quando associado à quimioterapia.

Descritores: Radioterapia, Paraeifeitos; Câncer; Boca; Orofaringe

Summary

PEREIRA MLM. Mucositis as complication in chemotherapy and radiation treatment of squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx. Health Care Science Post-Graduate Course at Heliopolis Hospital – Hosphel, São Paulo; 2009.

INTRODUCTION: Oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy represents a steady challenge in antineoplastic therapy. Appears as the most frequent acute effect and the highest limiting dosage factor in squamous cell carcinoma treatment, effect may cause morbidity and delay the plan treatment that affecting the patient recovery. Many attempts have been done with the objective to develop a prevention treatment or method to help decrease severity of oral mucositis demanding a careful multidisciplinary follow up. Although the therapeutic in mucositis treatment shows supportive and palliative characteristics there is no consensus about the best treatment to prescribe. **OBJECTIVES:** Analyse the mucositis frequency on squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx treatment induced by chemotherapy or radiotherapy regarding demography, location and tumor characteristics (size, lymphnodes and metastasis), different types of treatments (radiotherapy, chemotherapy, surgery and associations), radiotherapy dose, complications and inflammatory lesion level. **CASE AND METHOD:** In retrospect observational study, based on data collection among 300 patients history forms. In 110 cases were observed where the following data were collected: patient record, gender, age, tumor location and staging (TNM) and therapeutic: surgery, radio and chemotherapy, to study the mucositis. **RESULTS:** In this study mucositis didn't change considering gender and age and location. The lesion size and the existence of lymphnodes shows to be the most influential variable in the mucositis frequency. According to the treatment mucositis increases when associated to chemotherapy. It does not show any meaningful changes in the presence of other complications and no meaningful changes related to the total radiation dose. **CONCLUSIONS:** When associated with chemotherapy mucositis frequency distribution varies significantly due to the tumor dimension, lymphnodes existence and the treatment.

Keywords: Radiotherapy, Paraeffects; Cancer; Mouth; Oropharynx.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de boca e orofaringe apresenta-se como a quinta maior incidência entre as neoplasias malignas do homem. Apesar de historicamente o planejamento terapêutico das neoplasias de boca e orofaringe ter sido alterado em função do surgimento ou predomínio das escolas oncológicas, percebe-se que a cirurgia tem seu papel definido no tratamento das lesões iniciais da boca e orofaringe (estádios I e II), enquanto que a radioterapia isolada ou associada à quimioterapia tem seu papel no tratamento do carcinoma espinocelular avançado (estádios III e IV). As modalidades terapêuticas incluem ainda procedimentos radioterápicos, quimioterápicos e associação de ambos, todos com a finalidade de inibir a proliferação excessiva de células neoplásicas (Pleová, 1999).

Considerando que o predomínio das lesões avançadas é um fato em países nos quais o diagnóstico precoce não é estabelecido por falta de estímulos governamentais, bem como o uso indiscriminado do álcool e fumo reconhecidamente carcinógenos importantes, resta-nos considerar o predomínio das neoplasias III e IV para as tentativas de conferir sobrevida global ou livre de doença que sejam compatíveis com os critérios de qualidade de vida (Cheng, 2007).

Assim sendo, a radioterapia nas suas diferentes modalidades determina a presença de complicações que criam transtornos no segmento dos portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Dentre estes, a mucosite destaca-se como o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose limitante para a radioterapia na região de cabeça e

pescoço, podendo ocorrer até 3 meses depois da conclusão do tratamento irradiante (Volpato, Silva, Oliveira, Sakai, Machado, 2007).

A severidade e a duração da mucosite estão diretamente ligadas ao tamanho da lesão, ao plano de tratamento, aos medicamentos utilizados (no caso de quimioterapia) e à ocorrência de infecções associadas (Sonis, 2004).

A mucosite caracteriza-se por ter um quadro doloroso e inflamatório acentuadamente mais agudo a partir da primeira semana de tratamento radioterápico e acontece de 10 a 21 dias após a administração da quimioterapia, evoluindo para uma reação crônica. Habitualmente é seguida pelo prazo mínimo de 2 anos de um quadro de xerostomia por falta de salivagem, desenvolvendo um processo atrófico das glândulas salivares menores e maiores (Wong, Dodd, Maskowski, Paul, Shiba, Faccione, 2006).

A associação da radioterapia com a quimioterapia produz um efeito sinérgico, potencializando a severidade das alterações inflamatórias da mucosa oral (Bensadoun, Schubert, Lalla, Keefe, 2006).

Além das complicações próprias da mucosite, ela ainda pode estar associada a outras alterações decorrentes da terapia oncológica, como xerostomia e a alteração do paladar, contribuindo ainda mais para a debilidade do paciente.

A mucosite oral induzida por radio e quimioterapia representa um desafio freqüente em pacientes com câncer. Este efeito secundário causa

morbidade podendo levar o paciente a interrupções no plano de tratamento (Peterman, Cella, Glandon, Dobre, Yount, 2001; Murphy, 2007).

A incidência e a gravidade da mucosite oral são influenciadas pelo tipo de tratamento antineoplásico e administrado por fatores relacionados ao paciente. A mucosite afeta o estado geral do paciente, sua alimentação, sua saúde física e mental assim como o seu bem-estar, influenciando no curso do tratamento radio e quimioterápico (Lalla, Sonis, Peterson, 2008).

Em síntese, procuramos através de o estudo retrospectivo equacionar o efeito deletério causado pela irradiação mostrando aspectos clínicos e terapêuticos no tratamento do câncer avançado de boca e orofaringe, e assim contribuir na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

2 OBJETIVOS

Avaliar a frequência de mucosite no tratamento do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe em relação à:

- Demografia;
- Localização;
- Característica do tumor (tamanho, linfonodos e metástases);
- Modalidades de tratamento (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e associações);
- Doses de radioterapia;
- Complicações (alteração do paladar, osteoradionecrose, cárie de irradiação, xerostomia e trismo);
- Grau da lesão inflamatória.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Por definição mucosite oral é uma inflamação da mucosa da boca induzida por radio e quimioterapia e representa uma entidade distinta das lesões orais chamadas de estomatites (Peterson, 1999).

A mucosa oral responde a irradiação por uma série de mudanças que estão relacionadas com a dose e duração do tratamento. A primeira reação da mucosa oral frente a irradiação é um eritema devido a dilatação vascular, na sequência a mucosa torna-se desnuda, ulcerada e recoberta de exsudato fibrinoso. O paciente queixa-se de dor, queimação e desconforto e pode ainda referir dificuldade para engolir e falar quando há envolvimento da faringe (Dreizen, Daly, Drane, Brown, 1997).

A mucosite é o efeito agudo de maior freqüência e o maior fator dose limitante para radio e quimioterapia do tratamento de câncer de cabeça e pescoço. A sua intensidade, cronologia e duração estão relacionadas a fatores do tratamento, como volume de tecido irradiado, dose diária e local, localização da lesão, tipo de radiação; interagindo com fatores ambientais do paciente, como uso de álcool e fumo, assim como xerostomia e focos de infecção local presentes (Dib, 2000; Andrews e Griffiths, 2001; Köstler, Hejna, Wenzel, Zielinsk, 2001).

Symonds (1998), destaca como uma medida eficaz a lavagem oral com solução salina (soro fisiológico) e limpeza mecânica com uso de escova de dente e fio dental e ainda conclui que um tratamento odontológico prévio é de suma importância para diminuir a freqüência de mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço.

Pleová (1999), fez uma revisão com diferentes agentes e métodos utilizados no tratamento da mucosite oral induzida por radio e quimioterapia com o objetivo de reduzir sua incidência, gravidade e encurtar sua duração, e pode concluir que a longa lista de soluções, drogas e métodos utilizados na profilaxia e tratamento de mucosite necessitam de novas e mais eficientes ferramentas para administrar esta complicação.

Biron, Sebban, Gourmet, Chvetzoff, Philip, Blay, 2000, consideraram o impacto de cada um dos tratamentos disponíveis em cada fase da mucosite e concluiu que cuidados com a higiene oral prévios, escovação dentária e bochechos com solução de bicarbonato, podem minimizar os efeitos causados pela mucosite.

Peterman et al. (2001) destacaram em seu estudo o impacto que a mucosite tem sobre os pacientes em tratamento radio e quimioterápico através das queixas apresentadas e mostrou que diminuir a frequência de mucosite pode representar um ganho muito importante na qualidade de vidas desses pacientes.

Tendo como objetivo analisar os efeitos da eliminação seletiva da flora oral na mucosite induzida por radioterapia, em um duplo-cego aleatório, controlado por placebo e julgamento, sessenta e cinco pacientes com um tumor maligno de cabeça e pescoço a serem tratados com radioterapia pós-primária ou curativas foram avaliados. Os doentes receberam o ativo losanges de 1g contendo polimixina E 2mg, tobramicina 1,8 mg e 10 mg de anfotericina B (PTA) (33 doentes) ou o placebo losanges (32 pacientes), quatro vezes por dia durante o ciclo completo de radioterapia. Mucosite,

alterações na flora oral, qualidade da alimentação e as mudanças de peso corporal total foram avaliados. A pontuação da mucosite não diferiu entre os grupos durante as primeiras 5 semanas de radioterapia. A média de peso perdido após 5 semanas de radiação foi menor no grupo A do que no grupo do placebo. A colonização índice de espécies de *Cândida* e bacilos Gram-negativos foi reduzida no grupo A e não no grupo do placebo. Nenhum efeito foi detectado por outros microorganismos. Em conclusão, a eliminação seletiva da flora oral em pacientes em tratamento radioterápico de câncer de cabeça e pescoço não impede o desenvolvimento de mucosite grave (Stokman, Spijkervet, Burlage, Dijkstra, Manson, De Vries, Roodenburg, 2003).

Dentro de uma revisão realizada com todos agentes utilizados na profilaxia e tratamento da mucosite, a crioterapia e a benzidamine foram consideradas de eficiência científica (Scully, Epstein, Sonis, 2003).

A mucosite oral foi selecionada, dentre outros assuntos, por uma Comissão de Controle de Sintomas, como área de interesse em *workshop* realizado no Canadá, com o objetivo de organizar uma futura agenda de investigação, devido ser uma complicação de grande efeito deletério (Wright, Mckenzie, De Angelis, Foroudi, Paul, Rajaraman, Wong, Wong, Wong, 2003).

Scully et al., 2004, em parte de seu estudo, avaliando o diagnóstico e gerenciamento da mucosite, concluíram que estudos prospectivos são necessários através da compreensão da etiopatogenia da

mucosite a nível molecular a fim de continuar o desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

A partir de estudos que sugerem que a mucosite oral envolve interações seqüenciais entre várias células e tipos de tecidos e da idéia que a patogênese da mucosite não é completamente compreendida foram desenvolvidas estratégias eficazes para compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da mucosite oral e também para regulamentar a utilização de uma ferramenta válida para avaliação antes e durante todo o tratamento, e assim facilitar a caracterização rigorosa das manifestações objetivas e subjetivas da mucosite oral com intuito de prevenir seu desenvolvimento (Dodd, 2004).

Naidu, Ramana, Rani, Mohan, Suman, Roy (2004) afirmaram que a mucosite é a reação adversa mais comum encontrada em pacientes submetidos ao tratamento radio e quimioterápico como terapêutica para o câncer de cabeça e pescoço. Principalmente a quimioterapia, devido às drogas afetarem a síntese de DNA. Estes autores acreditam que existem dois tipos de mecanismos das mucosites quanto a sua fisiopatologia, mucosite direta e indireta. Na mucosite direta as células epiteliais da mucosa oral sofrem transformações de 7 a 14 dias o que as tornam susceptíveis aos efeitos da terapia citotóxica e a mucosite indireta ocorre devido a invasão indireta de bactérias gram-negativas e espécies de fungos, acontecendo geralmente de 10 a 21 dias após a administração da quimioterapia. Os autores citaram os fatores de risco como: idade, higiene oral, estado

nutricional, quimioterapia, radioterapia, distúrbios depressivos e outras drogas, como contribuintes para o desenvolvimento da mucosite.

Garfunkel (2004) avaliou a cavidade oral como um complexo composto de tecidos de diferentes origens, estruturas e funções a fim de prevenir e tratar a mucosite oral, que atinge a grande maioria dos doentes portadores de câncer de cabeça e pescoço a serem tratados com quimioterapia. Apoiado no estudo de Spielberg et al. (ano da obra), que compararam diferentes agentes utilizados no tratamento, pode observar que a solução para mucosite oral não pode ser monofatorial uma vez que a mucosite não é simplesmente um processo epitelial, ela envolve também prejuízos microvasculares que resultam na apoptose de células tumorais e aumentam os níveis sanguíneos periféricos da necrose tumoral.

Eilers e Epstein (2004) avaliaram a diferentes questionários utilizados para medir mucosite e concluíram que uma padronização nos critérios de avaliação são necessários para validade e confiabilidade dos instrumentos trazendo melhoria na prevenção e tratamento das mucosites.

Epstein e Schubert (2004) focaram seu trabalho no estudo diferencial da dor quando associada a mucosite com a finalidade de aumentar o sucesso da terapia de câncer e efetividade de seu controle para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Sonis (2004) avaliou o modelo de 5 fases de patobiologia (iniciação, geração da mensagem, sinalização e amplificação, ulceração e cura) da mucosite para facilitar o entendimento da patogenicidade e assim a

interação complexa que ocorre em resposta a agressão tecidual e encontrou que agentes quimioterápicos, doses de radiação e cronograma de tratamento (fatores extrínsecos), bem como, posição nutricional, idade e gênero, (fatores intrínsecos) como fatores que aumentam o risco do paciente desenvolver mucosite.

Clorexidina, amifostine, fatores de crescimento, pentoxifilina, glutamina, e vários outros agentes foram todos investigados para a prevenção da mucosite oral. Os resultados têm sido conflitantes, inconclusivos, ou de benefício limitado. O tratamento da mucosite estabelecido continua a ser um desafio e um paliativo centra-se na abordagem de gestão. Anestésico tópico, misturas (também chamados de coquetéis), e agentes de revestimento das mucosas têm sido utilizados, apesar da falta de evidências experimentais apoiando a sua eficácia. Aos agentes estão direcionando os mecanismos específicos de lesões das mucosas; entre os mais promissores deles é o fator de crescimento humano recombinante keratinocyte (Saadeh, 2005).

Outro agente de potencial benéfico na prevenção da mucosite oral associada a quimio e radioterapia é o laser de baixo nível devido sua ação analgésica e antiinflamatória (Genot, Klastersky, 2005).

Dor associada a mucosite é um importante problema clínico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O propósito deste estudo foi determinar o padrão, gravidade e evolução no tempo da dor da mucosite induzida pela radioterapia através de comportamentos de auto-atendimento (SCB) utilizados para gerir dor na mucosite, e a eficácia destes

comportamentos em aliviar a dor. Quarenta e nove pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram avaliados utilizando a Avaliação da Boca MacDibbs, ferramenta para determinar a gravidade da dor na mucosite induzida pela radioterapia ao longo do seu curso em um mês de visita de acompanhamento. Todos os pacientes desenvolveram dor devido a mucosite radio induzida. O auto cuidado diário semanal foi usado pelos pacientes para avaliar sua eficácia (Wong et al., 2006).

Yeah, Gibson, Bowen, Stringer, Giam, Logan, Keefe, (2006), tiveram como objetivo uma revisão dos eventos que ocorrem nos tecidos expostos à radiação e puderam observar aberrações cromossômicas em células da mucosa oral levando apoptose mitótica e morte celular contribuindo em uma piora no quadro da mucosite induzida pela radioterapia, com intuito de aliviar seus efeitos assim permitir futuras intervenções farmacêuticas.

Brennan, Bultzingslowen, Schubert, Keefe (2006), deram ênfase em demonstrar a utilidade das orientações na prática clínica, estabelecidas em 2002 no *The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology*, através do relato de 2 casos clínicos.

Bensadoun et al. (2006) destacaram a aplicação da Amisfotina no tratamento clássico de radio e quimioterapia através de uma revisão da literatura. Foi observado que a Amifostina tem um papel importante na prevenção da mucosite por reduzir o risco de neutropenia e nefrotoxicidade em tratamentos quimioterápicos que se utilizam da cisplatina. Agem como

radicais livres impossibilitando danos diretos ao DNA e regulando o percurso inflamatório, protegendo tecido saudável.

Migliorati, Oberle Eduards, Schubert (2006), revisaram a literatura e atualizações de guias correntes de agentes naturais e/ou alternativos, e concluíram que a crioterapia (devido a vasoconstrição), a laserterapia (com sua ação anti-inflamatória), e agentes naturais agindo como proteção da mucosa, têm papel importante na prevenção e gerenciamento da mucosite.

Um estudo foi realizado avaliando-se dois grupos numa amostra de 63 pacientes, o primeiro grupo de 34 pacientes recebeu 100mg/dia do agente antifúngico Fluconazol profilático durante a radioterapia e 29 pacientes do segundo grupo somente radioterapia. O resultado teve um impacto benéfico na severidade da mucosite devido a prevenção da Candidíase, constataram Nicolatou-Galitis et al. (2006).

Com objetivo de atualizar guias publicados no gerenciamento da mucosite, Lalla et al. (2006) ressaltaram as intervenções anti-inflamatórias e concluíram que o uso desses agentes são promissores.

Sciuba e Goldenberg (2006) concluíram que os sintomas da mucosite por radiação induzida incluem: dor intensa, disfagia, odinofagia seguida de anorexia e dificuldade de falar, a dor da mucosite normalmente é intensa podendo impedir a abertura de boca necessitando em alguns casos do uso de analgésicos parenterais. Este quadro muitas vezes pode afetar a qualidade de vida e interromper seu tratamento.

Com o aumento dos custos dos pacientes com mucosite, devido a eventuais hospitalizações, uso de opiáceos e necessidade de apoio nutricional, Murphy (2007), faz uma avaliação clínica da mucosite com o intuito de melhorar perda de funções, como fala e deglutição e melhorar a eficácia terapêutica contribuindo para uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Keefe et al. (2007) atualizaram orientações na prática clínica com ênfase na prevenção.

Segundo Volpato et al. (2007), mucosite oral é o resultado de dois grandes mecanismos: toxicidade direta sobre a mucosa e mielossupressão devido ao tratamento. É composta por quatro fases interdependentes, uma primeira fase inflamatória, uma fase vascular, uma fase epitelial e uma ulcerativa. É considerada ainda uma potencial fonte de infecção com risco de vida e, muitas vezes, é um fator limitante da dose terapêutica em anticancerígenos. Devido à importância dos instrumentos que medem as conseqüências funcionais na qualidade de vida dos pacientes com mucosite, Epstein et al. (2007), fizeram um estudo observacional, prospectivo e multifatorial para avaliar a validação, reabilitação e viabilidade de um Questionário Semanal de Mucosite Oral no Câncer de Cabeça e Pescoço dos pacientes que estão recebendo radioterapia com ou sem quimioterapia e assim avaliar o impacto da mucosite nos pacientes que estão recebendo tratamento.

Sonis (2007), estudou a patobiologia da mucosite oral e a caracterizou em 5 fases: iniciação (principal dano), sinalização, amplificação,

ulceração e cicatrização, acreditando que descobertas sobre o mecanismo da mucosite podem gerar novas abordagens no tratamento.

Cheng (2007), descreveu a severidade e angústia da mucosite oral na qualidade de vida dos pacientes em Hong Kong e concluiu que muitas vezes a mucosite oral tem efeitos devastadores afetando o aspecto físico e psicossocial nos pacientes em tratamento antineoplásico.

Rosenthal (2008), estudou a eficácia da profilaxia e tratamento com a finalidade de reduzir as doses de radioterapia e interrupções no tratamento que poderiam possibilitar o repovoamento do tumor dificultando o controle loco regional por ser este um fator que altera significativamente a frequência de mucosite.

Lalla et al. (2008) focaram medidas paliativas tais como administração da dor, suporte nutricional e manutenção de uma boa higiene bucal numa discussão de morbidade, impacto econômico, patogenia e curso clínico da mucosite.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Este estudo baseia-se no levantamento retrospectivo de 300 prontuários de pacientes atendidos no Serviço de Radioterapia e Quimioterapia do Hospital Santa Marcelina, no período de 2001 a 2007, após aprovação do Projeto de Pesquisa pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Santa Marcelina sob nº 07/09. Foram selecionados 110 pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe submetidos a tratamento radio e quimioterápico. Dos casos apresentados, 12 pacientes eram do gênero feminino e 98 pacientes do gênero masculino estabelecendo uma relação de 1:8.

A faixa etária variou de 27 a 85 anos com maior incidência compreendida entre 41 e 60 anos.

O protocolo foi constituído por uma análise dirigida com atenção ao registro do paciente, gênero, idade, tumor (localização e o estadiamento TNM (2002/UICC), terapêutica (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) e complicações (xerostomia, mucosite, cárie de radiação, trismo, osteoradionecrose, alterações da sensibilidade gustativa).

4.2 Método

Todos os pacientes incluídos no levantamento são portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe e foram submetidos a

tratamento radioterápico isolado, ou associado à quimioterapia (88 pacientes) e do total 36 pacientes foram submetidos à cirurgia.

4.2.1 Dados referentes ao tratamento radioterápico

Várias manobras podem ser utilizadas para diminuir a toxicidade nos tecidos normais, incluindo planejamento técnico e irradiação precisa, um volume menor recebendo doses maiores e exclusão de órgãos sensíveis dos campos de radiação.

A prescrição do tratamento foi baseada na definição dada pela Comissão Internacional de Unidades e Medidas da Radiação (INCRU número 50/62), que definiu os volumes de interesse no planejamento do tratamento, sendo:

- GTV (*gross tumor volume*): toda doença macroscópica detectável, incluindo linfonodos regionais aumentados, detectada por exames de imagem (ultra-som, tomografia, ressonância magnética, PET) ou exame clínico.
- CTV (*clinical target volume*): que consiste do GTV mais as regiões consideradas de alto risco para doença microscópica.
- PTV (*planning target volume*): fornece margem ao CTV, prevendo variações no *setup* diário e movimentos anatômicos durante o tratamento, sendo o único parâmetro geométrico dos três relacionados.

A prescrição da radioterapia baseia-se nos seguintes princípios:

- Avaliação da extensão completa da doença, ou seja, seu estágio, por meio de exames complementares; conhecimento das características patológicas da doença (sua história natural), incluindo áreas de risco potencial de progressão;
- Definição do objetivo do tratamento, se curativo ou paliativo;
- Seleção das modalidades de tratamento (apenas irradiação, ou associação à cirurgia e/ou quimioterapia);
- Determinação da dose ótima de irradiação para o volume a ser tratado, que é realizada de acordo com o sítio anatômico, tipo histológico, estágio, potencial de envolvimento nodal, e outras características do tumor, além das estruturas normais presentes na região;
- Avaliação das condições gerais do paciente, tolerância ao tratamento, resposta tumoral e dos tecidos normais presentes na região.

A finalidade do tratamento deve ser estabelecida já na formulação da proposta terapêutica, sendo: curativa, se o paciente tem probabilidade de sobrevida em longo prazo após o tratamento adequado, mesmo que essa chance seja pequena; paliativa, se não há expectativa de sobrevida por períodos maiores, considerando que os sintomas que produzem desconforto

e diminuição da qualidade de vida do paciente requerem tratamento, não devendo ocorrer efeitos colaterais maiores.

De acordo com o protocolo do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Marcelina os critérios de inclusão para o tratamento são: comprovação de carcinoma de cabeça e pescoço, idade superior a 18 anos, *Karnofsky Performance Status Scale* (KPSS) maior ou igual a 70 e ausência de metástase. Todos com avaliação odontológica prévia e encaminhamento a nutrição.

Quando proposto tratamento curativo, a cirurgia deve ser a proposta inicial e a radioterapia será indicada nos casos de intenção de preservação do órgão, recusa à cirurgia ou comorbidades que aumentassem o risco cirúrgico.

Radioterapia externa exclusiva dose de 45 a 50,4 Gy – 1,8 a 2,0 Gy/dia (sempre 5x por semana, 2,0 Gy para glote), em PTV1 (CTV1 – GTV mais linfonodos cervicais correspondentes mais de 2,0 cm), realizar reforço de dose com 20 a 26 Gy (2,0 Gy/dia) em PTV2 (GTV mais 1,0 cm, linfonodos comprometidos mais de 0,5 cm).

Radioterapia externa pós-operatória dose de 45 a 50,4Gy – 1,8 a 2,0 Gy/dia no PTV1, PTV2 com 16 Gy (2,0 Gy/dia) em PTV2 mais 1,0 cm.

O tratamento paliativo será proposto nos casos de tumores T4 N3, N ulcerado, KPS menor igual a 50, presença de metástase. Dose será de 30 Gy em PTV (GTV mais 1,0cm) (10 x 3 Gy) 5 x por semana. Reavaliar o caso em 2 semanas.

Os critérios de suspensão da radioterapia são: progressão da doença na vigência do tratamento e piora do KPS na vigência do tratamento.

4.2.2 Dados referentes ao tratamento quimioterápico

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia.

De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em:

- **Curativa:** quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin, leucemias agudas, carcinomas de testículo, coriocarcinoma gestacional e outros tumores.
- **Adjuvante:** quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância. Exemplo: quimioterapia adjuvante aplicada em caso de câncer de mama operado em estágio II.
- **Neoadjuvante ou prévia:** quando indicada para se obter à redução parcial do tumor, visando a permitir uma

complementação terapêutica com cirurgia e/ou radioterapia.

Exemplo: quimioterapia pré-operatória aplicada em caso de sarcoma de partes moles e ósseas.

- Paliativa: não tem finalidade curativa. Usada com finalidade de melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente. É o caso da quimioterapia para carcinoma indiferenciado de células pequenas do pulmão.

O agente quimioterápico utilizado nos pacientes foi a Cisplatina, um agente alquilante, que afeta as células em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico. A dose utilizada foi de $75\text{mg}/\text{m}^2$, infusão intravenosa utilizada no D1, D22 e D43, concomitante a radioterapia.

A cisplatina é um composto que reage com moléculas de guanina da hélice do DNA, deformando e desnaturando a molécula do ácido nucléico. Sua ação sinérgica com a radioterapia se dá pela liberação de radicais livres e inibição do reparo do dano celular pós-radioterapia.

4.2.3 Dados referentes ao tratamento rádio-quimioterapia (RT-QT)

A interação RT-QT tem sido utilizada na tentativa de melhorar o índice terapêutico do tratamento.

Existem inúmeros mecanismos pelos quais a quimioterapia poderia aumentar a resposta terapêutica à radioterapia. Cerca de 1 a 4% das células tumorais são hipóxicas e, portanto menos sensíveis a radioterapia. Assim, diminuição da massa tumoral pela quimioterapia pode melhorar a oxigenação celular e facilitar a radioterapia.

4.2.4 Dados referentes aos critérios de avaliação da mucosite

A tabela 1 mostra a escala utilizada para medir mucosite segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

TABELA 1 – Critérios mucosite oral – OMS

GRAU 0	Normal
GRAU 1	Com ou sem dor eritema; não ulceração
GRAU 2	Ulceração e eritema; paciente pode ingerir dieta sólida
GRAU 3	Ulceração e eritema; paciente não pode ingerir dieta sólida
GRAU 4	Ulceração ou formação pseudomenbrana de tal gravidade que impossibilita alimentação – dieta líquida

5 RESULTADOS

Nos casos apresentados, a mucosite não variou significativamente quando comparamos gênero e faixa etária (Tabela 2).

TABELA 2 – Distribuição das variáveis demográficas de acordo com a presença de mucosite

Variável	Categoria	Mucosite		p
		Ausente n (%)	Presente n (%)	
Gênero	Masculino	16 (16,3%)	82 (83,7%)	1,000
	Feminino	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Faixa etária (anos)	- de 40	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,854
	41 a 70	15 (16,1%)	78 (83,9%)	
	+ de 70	2 (22,2%)	7 (77,8%)	

Na amostragem de pacientes observados encontramos o carcinoma epidermoide em 71 (64,5%) casos em boca e 39 (35,5%) casos em orofaringe. Em relação ao sítio específico, a distribuição foi rebordo alveolar (2 pacientes), amígdala (21 pacientes), base de língua (4 pacientes), cavidade oral (22), língua (31), palato duro (3), palato mole (14), soalho de boca (13). Dos 110 pacientes submetidos à radioterapia, trinta e seis foram submetidos à cirurgia e oitenta e oito à quimioterapia concomitante.

De acordo com a tabela 3, não existe relação entre a localização do tumor e a presença de mucosite.

TABELA 3 – Distribuição das variáveis de localização do tumor de acordo com a presença de mucosite

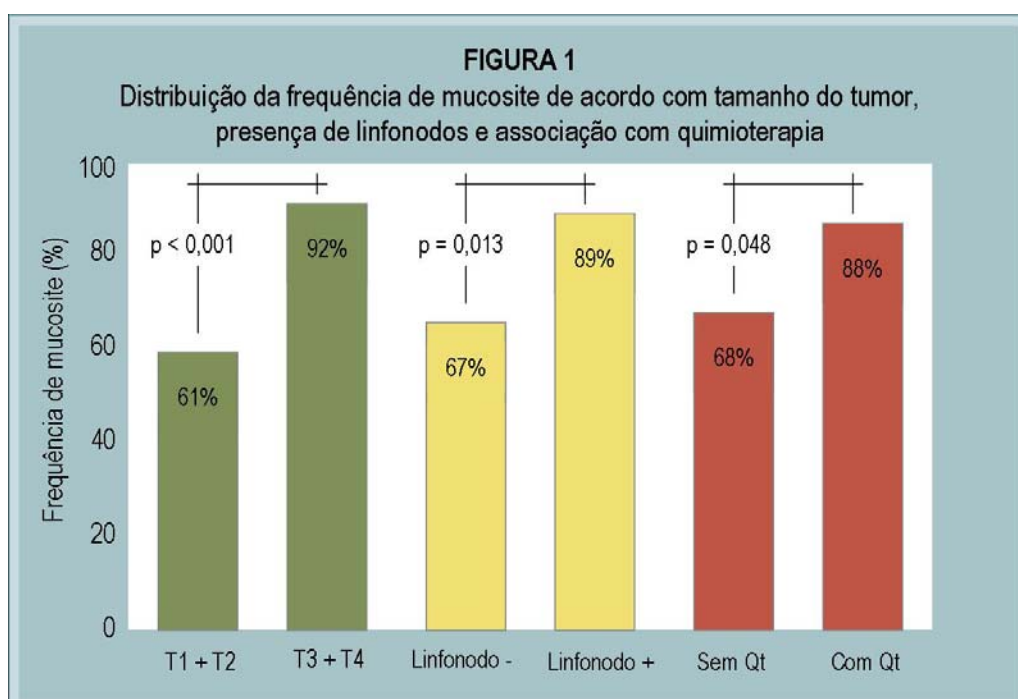
Variável	Categoria	Mucosite		p
		Ausente n (%)	Presente n (%)	
Sítio da lesão	Boca	13 (18,3%)	58 (81,7%)	0,457
	Orofaringe	5 (12,8%)	34 (87,2%)	
Sítio específico	Tonsila	1 (4,8%)	20 (95,2)	0,459
	Base da língua	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
	Cavidade bucal	4 (18,2%)	18 (81,8%)	
	Língua	5 (16,1%)	26 (83,9%)	
	Palato duro	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
	Palato mole	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
	Rebordo alveolar	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
	Soalho bucal	2 (15,4%)	11 (84,6%)	

Quanto ao estadiamento (TNM), as frequências encontram-se assim distribuídas: T1 (2 casos), T2 (26 casos), T3 (25 casos), T4 (53 casos), linfonodos; N0 (27 casos), N1 (18 casos), N2 (26 casos), N2a (2 casos), N2b (4 casos), N2c (2 casos), N3 (27 casos), e 4 casos apresentaram-se sem classificação. Com relação a presença de metástase 81 casos não apresentaram metástase e apenas 1 caso apresentou metástase.

O tamanho da lesão e a presença de linfonodos são as variáveis que mais se mostraram relacionadas à presença de mucosite, como apresentado na tabela 4 e Figura I

TABELA 4 – Distribuição das variáveis de características do tumor de acordo com a presença de mucosite

Variável	Categoria	Mucosite		p
		Ausente n (%)	Presente n (%)	
Tamanho da lesão	T1	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,002
	T2	10 (38,5%)	16 (61,5%)	
	T3	2 (8,0%)	23 (92,0%)	
	T4	4 (7,5%)	49 (92,5%)	
	T1 + T2	11 (39,3%)	17 (60,7%)	< 0,001
	T3 + T4	6 (7,7%)	72 (92,3%)	
Linfonodos	Ausente	9 (33,3%)	18 (66,7%)	0,005
	N1	4 (22,2%)	14 (77,8%)	
	N2	0 (0,0%)	26 (100,0%)	
	N2a	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
	N2b	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
	N2c	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
	N3	1 (3,7%)	26 (96,3%)	
Linfonodos	Ausente	9 (33,3%)	18 (66,7%)	0,013
	Presente	9 (10,8%)	74 (89,2%)	
Metástases	Ausente	13 (16,0%)	68 (84,0%)	1,000



As doses de radioterapia administradas variaram de 50 a 70Gy sendo que 70 Gy foi a dose de maior freqüência (78%).

Com relação ao tratamento, a mucosite aumenta quando há uma associação com quimioterapia ($p=0,048$) (Tabela 5)

TABELA 5 – Distribuição das variáveis de tratamento do tumor de acordo com a presença de mucosite

Variável	Categoria	Mucosite		p
		Ausente n (%)	Presente n (%)	
Dose da radioterapia	50 Gy	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0,390
	60 Gy	4 (33,3%)	8 (66,7%)	
	66 Gy	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
	68 Gy	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
	70 Gy	12 (14,1%)	73 (85,9%)	
Dose da radioterapia (agrupada)	- de 70 Gy	6 (24,0%)	19 (76,0%)	0,236
	70 Gy ou +	12 (14,1%)	73 (85,9%)	
Quimioterapia (associação)	Não	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0,048
	Sim	11 (12,5%)	77 (87,5%)	
Cirurgia (associação)	Não	9 (12,2%)	65 (87,8%)	0,088
	Sim	9 (25,0%)	27 (75,0%)	

A mucosite não apresenta uma variação significativa na presença de outras complicações (Tabela 6).

TABELA 6 – Distribuição das variáveis de efeitos adversos do tratamento de acordo com a presença de mucosite

Variável	Categoria	Mucosite		p
		Ausente n (%)	Presente n (%)	
Alteração do paladar	Ausente	11 (16,2%)	57 (83,8%)	0,946
	Presente	7 (16,7%)	35 (83,3%)	
Osteorradiocrose	Ausente	18 (17,0%)	88 (83,0%)	1,000
	Presente	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
Cárie de irradiação	Ausente	14 (16,1%)	73 (83,9%)	1,000
	Presente	4 (17,4%)	19 (82,7%)	
Xerostomia	Ausente	2 (7,4%)	25 (92,6%)	0,231
	Presente	16 (19,3%)	67 (80,7%)	
Trismo	Ausente	18 (16,8%)	89 (83,2%)	1,000
	Presente	0 (0,0%)	3 (100,0%)	

Segundo a escala para medir mucosite apresentada na tabela 1, página 23, a mucosite foi encontrada distribuindo-se da seguinte forma: Grau 1 40,9% (45 casos), Grau 2 35,5% (39 casos), Grau 3 7,2% (8 casos) e 16,4% (18 casos) não apresentaram esta complicação.

De acordo com os diferentes graus de mucosite, as variáveis; tamanho do tumor, sítio da lesão e associação, no tratamento, com quimioterapia, foram as que se mostraram significantes para Grau 1, de mucosite conforme tabela 7.

TABELA 7 – Distribuição das variáveis de estudo, com significância para presença de mucosite, de acordo com os graus da lesão inflamatória.

Variáveis	Categoria	Mucosite				P
		Ausente n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	
Sítio da lesão	Boca	13 (18,3%)	34 (47,9%)	22 (31,0%)	2 (2,8%)	0,006
	Orofaringe	5 (12,8%)	11 (28,2%)	17 (43,6%)	6 (15,4%)	
Tamanho do tumor	T1	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0,002
	T2	10 (38,5%)	7 (26,9%)	9 (34,6%)	0 (0,0%)	
	T3	2 (8,0%)	16 (64,0%)	5 (20,0%)	2 (8,0%)	
	T4	4 (7,5%)	19 (35,8%)	24 (45,3%)	6 (11,3%)	
	T1+ T2	11 (39,3%)	7 (25,0%)	10 (35,7%)	0 (0,0%)	0,001
	T3 + T4	6 (7,7%)	35 (44,9%)	29 (37,2%)	8 (10,3%)	
Linfonodos	Ausentes	9 (33,3%)	9 (33,3%)	8 (29,6%)	1 (3,7%)	0,069
	Presente	9 (10,8%)	36 (43,4%)	31 (37,3%)	7 (8,4%)	
Quimioterapia (associação)	Não	7 (31,8%)	4 (18,2%)	11 (50,0%)	0 (0,0%)	0,009
	Sim	11 (12,5%)	41 (46,6%)	2 (31,8%)	8 (9,1%)	

6 DISCUSSÃO

O tratamento do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe consiste de uma combinação de radioterapia e cirurgia com uma associação ou não de quimioterapia levando a seqüelas orais e de orofaringe importantes. A mucosite é o efeito agudo de maior freqüência (Sciubba e Goldenberg, 2006). Nosso estudo teve como objetivo avaliar a mucosite no tratamento do carcinoma espinocelular por ser a complicação de maior severidade.

Os trabalhos têm demonstrado que o carcinoma espinocelular da cavidade oral é uma doença que tem maior incidência a partir da quinta década de vida (Epstein e Stewart, 1993), concordando com nosso estudo onde pudemos observar uma maior incidência nos pacientes entre 41 e 60 anos (33,6% dos casos).

Um dos mais significantes efeitos adversos da radioterapia é a mucosite, quadro complexo que inclui em sua evolução a odinofagia, disfagia, infecções por microrganismos oportunistas e a xerostomia (Almeida, Cazal, Durazzo, Feraz, Silva, 2004). Apesar de a mucosite poder estar associada a outras complicações como alteração de paladar, osteoradionecrose, cárie de radiação, xerostomia e trismo, não observamos variação da frequência de mucosite, conforme apresentado na Tabela 6 (p. 30).

Dos 110 pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, tivemos uma incidência maior de mucosite nos pacientes com doença em estadio mais avançado (T3 e T4). A localização do tumor não fez variar a quantidade de mucosite, 81,7% em boca e 87,2% em orofaringe, o que não mostra significância. Com relação ao tratamento, a mucosite variou com associação de quimioterapia e não variou na presença de outras complicações.

A mucosite oral foi estudada como o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose limitante na terapia do carcinoma espinocelular, de acordo com sua intensidade, cronologia e duração relacionadas com tratamento, localização da lesão e presença de linfonodos, interagindo com fatores ambientais (Köstler et al., 2001). Como resultado em nosso estudo concluímos que o tamanho da lesão, a presença de linfonodos e a associação de quimioterapia no tratamento fez variar significativamente a presença de mucosite.

Sonis (2004) ressaltou o modelo de 5 fases da patobiologia da mucosite proposto para facilitar o entendimento da patogenicidade da mucosite e a interação complexa que ocorre em resposta a agressão tecidual para identificar aqueles pacientes que irão desenvolver mucosite e observou que em relação aos fatores extrínsecos; agentes quimioterápicos, doses de radiação e cronograma somados os fatores intrínsecos; posição nutricional, idade e gênero, a frequência de mucosite aumenta significativamente. Em relação aos fatores apresentados, nosso estudo mostrou que a mucosite não variou em relação ao gênero, masculino 83,7% e feminino 83,3%, também não variou em relação a faixa etária e não houve variação em relação a dose de radiação. Não avaliamos os agentes quimioterápicos separadamente ressaltando apenas que a quimioterapia, quando associada ao tratamento faz aumentar a quantidade de mucosite.

Pudemos ainda observar que em relação ao estadiamento, os tumores T3 e T4 foram os mais significativos, apresentando 92,0% para estadiamento T3 e 92,5% para estadiamento T4, T1 apresentou 61,5% e T2

50%. Quando na presença de linfonodos (89,2%), a mucosite variou significativamente. Quanto à metástases não houve variação.

Em consequência da distribuição da frequência de mucosite em relação às variáveis de sítio da lesão, tamanho do tumor, presença de linfonodos e associação no tratamento com quimioterapia, a mucosite Grau I variou significativamente em 45 casos (40,9%) contribuindo ainda mais ao estudo realizado por Cheng (2007), que concluiu que diferentes graus de mucosite têm impactos devastadores na terapêutica dos pacientes afetando muitos aspectos da qualidade de vida.

A partir dos resultados encontrados neste estudo entendemos o que Keefe et al. (2007), mostraram quando avaliaram os vários agentes utilizados na prevenção da mucosite, salientando que uma atenção maior deveria ser dada para prever-se quais pacientes sob tratamento cursariam com mucosite e assim ser alvo de um prognóstico mais satisfatório em relação a esta complicação.

Rosenthal (2008) focou a eficácia da profilaxia e tratamento da mucosite, abrindo a probabilidade de redução de dose e pausas no tratamento radio e quimioterápico, e assim melhorar os resultados. Estas diminuições do tratamento podem reduzir taxas de sobrevivência e controle loco regional do tumor, pois em concordância com nosso estudo, o tamanho da lesão faz aumentar a frequência de mucosite.

Estudos como os de Bensadoun et al. (2006) que avaliaram o agente orgânico Amifostine e sua aplicação na prevenção da mucosite

protegendo tecidos saudáveis e não tumores a partir de efeitos ionizantes na terapia do câncer também contribuem para o controle do tamanho do tumor e conseqüentemente no controle da mucosite.

Conhecendo melhor os pacientes que apresentarão mucosite e o grau desta complicação pode-se diminuir as conseqüências decorrentes de seu aparecimento, como comorbidades que têm levando a interrupções no tratamento, eventuais hospitalizações, uso de opiáceos e necessidade de apoio nutricional, resultando em uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes (Murphy, 2007).

Epstein et al. (2007) validaram um questionário semanal de mucosite oral para avaliar o impacto da mucosite nos pacientes que estão recebendo radioterapia com e sem quimioterapia para conhecer melhor seu curso e poder atuar em seu controle.

A partir de dados recentes que sugerem que a mucosite oral envolve interações sequenciais entre várias células e tipos de tecidos da mucosa oral e da idéia que a patogênese da mucosite não é completamente compreendida, Dodd (2004), avaliou a mucosite antes e durante todo o tratamento para o reconhecimento de um tratamento apropriado para problemas comuns associados.

Assim, avaliando a mucosite como complicação no tratamento do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe observamos que vários fatores fazem variar a quantidade de mucosite. E conhecendo melhor estes fatores podemos controlar a severidade dos seus efeitos.

7 CONCLUSÕES

Conforme os dados obtidos neste estudo foi possível concluir que:

- Em relação ao gênero e a faixa etária dos pacientes avaliados através dos prontuários, não houve variação da frequência de mucosite.
- A localização do tumor também não fez variar a presença de mucosite.
- A distribuição da frequência de mucosite variou significativamente em relação às características do tumor de tamanho e presença de linfonodos. Quanto à presença de metástases não houve variação na frequência de mucosite.
- Nas modalidades de tratamento, a quimioterapia associada ao tratamento radioterápico com ou sem cirurgia fez aumentar a frequência de mucosite.
- A dose de radioterapia não alterou a frequência de mucosite.
- Na presença de outras complicações como alteração de paladar, osteoradionecrose, cárie de radiação, xerostomia e trismo, não houve alteração na frequência de mucosite.
- Em relação aos diferentes graus de mucosite, a localização do tumor, tamanho e quimioterapia associada ao tratamento radioterápico, fez aumentar a frequência de mucosite para Grau I.

REFERÊNCIAS

Almeida FCS, Cazal C, Durazzo MD, Ferraz AR, Silva DP. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. R Bras Patol Oral 2004; 3(2):62-9

Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. Aust Dent J 2001; 46(3):174-82.

Bensadoun RJ, Schubert MM, Lalla RV, Keefe D. Amifostine in the management of radiation – induced and chemo – induced mucositis. Supp Care Cancer 2006; 14(6): 566-72.

Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY .Research Controversies in management of oral mucositis. Supp Care Cancer 2000; 8(1):68-71.

Brennan MT, Von Bültzingslöwen I, Schubert MM, Keefe D. Alimentary mucositis: putting the guidelines into practice. Supp Care Cancer 2006; 14(6):573-9.

Cheng KK. Oral mucositis and quality of life of Hong Kong chinese patients with cancer therapy. Eur J Oncol Nursing 2007; 11(1):36-42.

Dib LL. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. Rev APCD 2000; 54:391-6.

Dodd M. The Pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy 2004; 31(4suppl):5.

Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Brown LR. Oral complications of cancer radiotherapy. Postgrad Med 1997; 61(2):85-92.

Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. Semin Oncol Nurs 2004; 20(1):22-9.

Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, Murphy B, Garden AS, Meredith R, Le QT, Brizel D, Isitt J, Cella D. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire head and neck cancer, a patient reported outcomes questionnaire. *Cancer* 2007; 109(9): 1914-22.

Epstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20(1):30-7.

Epstein JB, Stewart KH. Radiation therapy and pain in patients with head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1993; 29B(3):191-9.

Garfunkel AA. Oral Mucositis – the search for a solution. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2649-51.

Genot MT, Klastersky J. Low-Level Laser for Prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Op Oncol* 2005; 17(3):236-40.

Keefe DM, Schubert MM, Eling LS, Sonics ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, Mguire DB, Peterson DE. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer* 2007; 109(5): 820-31.

Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Ca Cancer J Clin* 2001; 51(5):290-315.

Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Supp Care Cancer* 2006; 14(6):558-65.

Lalla RV, Sonics ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin N Am* 2008; 52: 61-77.

Migliorati CA, Oberle-Eduards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Supp Care Cancer* 2006; 14(6): 533-40.

Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy. *J Supp Oncol* 2007; 5(9) supl.(4) 13-21.

Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy induced and/or radiation therapy induced oral mucositis complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6(5):423-31.

Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lonton A, Dardoufas K, Kouloulis K, Kolisti G, Skarleas C, Pissakas G, Papanicolaou VS, Kouvaris J. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Supp Care Cancer* 2006; 14(1): 44-51.

Peterman A, Cella D, Glandon G, Dobre D, Yount S. Mucositis in head and neck Cancer: Economic and Quality of life outcomes – *J N C I* 2001; (29): 45-51.

Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Op Oncol* 1999; 11:261-6.

Pleová P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35(5):453-70.

Rosenthal DI. Consequences of mucositis induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Supp Oncol* 2008; 5(9): 23-31.

Saadeh CE. Chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: Review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25(4): 540-54.

Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006; 7(2):175-83.

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral Mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and Management of mucositis. *Head and Neck* 2004; 26(1):77-84.

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging and complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy: Part 1, Pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 25(12):1057-70.

Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Supp Oncol* 2004; 2(6suppl3):3-8.

Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Supp Oncol* 2007; 5(9):3-11.

Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PV, Manson WL, de Vries EG, Roodenburg JL. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double blind randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2003; 88(7): 1012-6.

Symonds RP. Treatment Induced Mucositis: an old problem with new remedies. *Brit J Cancer* 1998; 77(10):1689-95.

Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(4): 562-8.

Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Faccione N. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self care behaviors. *J Pain Symp Management* 2006; 32(1):27-37.

Wright JR, Mckenzie M, DeAngelis C, Foroudi F, Paul N, Rajaraman M, Wong F, Wong R, Wong KS. Radiation induced mucositis: co-ordinating a research agenda. *Clin Oncol* 2003; 15(8): 473-7.

Yeah A, Gibson Ryaoh E, Bown J, Stringer A, Giam K, Logan R, Keefe D. Radiation therapy induced of mucositis: relationships between fractionated radiation, NF-kB, cox1 and cox2. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(8):645-51.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003; 20(2):64-77.
2. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck* 2004; 26(9):796-807.
3. Jham BC, Freire ARS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2006; 72(5):704-8.
4. Lima AAS, Figueiredo MAZ, Loureiro MS, Duarte R. Mucosite induzida por radiação – Relato de casos. *Rev. Odonto Ciênc* 2002; 17(37): 244-9.
5. Lopes CO, Mas JRI, Zângaro RA. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso de laser de baixa potência. *Radiol Bras* 2006; 39(2):131-6.
6. OMS (Critérios de classificação de mucosite oral)
7. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Supp Oncol* 2006; 4(2suppl1):9-13.
8. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 25:1057-70.
9. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004; 26:77-84.
10. Seikaly H, Jhan N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope* 2001; 111:347-52.
11. Seikaly H. Xerostomia prevention after head and neck cancer treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(2):250-1.
12. TNM (2002/UICC)
13. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:123-29.



Comitê de Ética em Pesquisa - CSSM
Rua Santa Marcelina, 177- CEP: 08270-070 - São Paulo - SP
Fone(011) 6170.6000 - 6170.6237 - Fax (11) 6524.9260
www.santamarcelina.org - comissoes@santamarcelina.org

Parecer Consubstanciado

I - Identificação

Título: "Mucosite como complicação no tratamento quimio e radioterápico do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe".

Investigador Principal: Maria de Lourdes M. Pereira.

Instituição onde será realizada: Hospital Santa Marcelina.

II – Introdução

Explica-se que mucosite oral induzida pela radioterapia e quimioterapia representa um desafio constante na terapia antineoplásica. Entre os efeitos colaterais mais frequentes, a mucosite destaca-se como efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose limitante para radioterapia na região da cabeça e pescoço. Este efeito secundário pode causar morbidade e pode atrasar plano de tratamento, bem como aumentar os custos do tratamento.

III – Objetivos do Estudo

É fazer uma revisão bibliográfica para melhor compreender os mecanismos da mucosite induzida pela terapia de radiação e uma revisão dos agentes utilizados na profilaxia e tratamento, e, assim fornecer subsídios para contribuir na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Objetos Secundários:

IV – Resumo do Projeto

Estudos atuais definem mucosite oral uma inflamação dolorosa muito frequente em pacientes em terapia do câncer. Apresenta-se com úlceras na mucosa oral cobertas por uma pseudomembrana.

Numero de Pacientes:

300 pacientes

Material e Método:

Estudo retrospectivo baseado no levantamento de dados obtidos nos prontuários de 300 pacientes

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Está bem claro de forma que o sujeito da pesquisa pode entender bem do que se trata a pesquisa em questão.

Parecer do relator

Aprovado



Dr. Adnan Neser
Coordenador do CEP/CSSM

Anexo 2. KPSS – Karnofsky Performance Status Scale

100	normal, sem queixas, sem sinais de doença
90	capaz de atividade normal, alguns sinais ou sintomas de doença
80	atividade normal com alguma dificuldade, alguns sinais ou sintomas
70	cuida de si, sem capacidade de funcionamento normal das atividades
60	pode cuidar das necessidades pessoais mas, necessita de ajuda
50	exige que ajudam muitas vezes, requer cuidados médicos freqüentes
40	requer cuidados especiais e ajudar
30	com deficiência grave, a internação hospitalar, mas não indicou risco de morte
20	muito doente, necessitando urgentemente admissão, requer medidas de suporte ou tratamento
10	moribundo, processo de rápida progressão da doença fatal
0	morte

Anexo 3. Planilha de Tombamento de dados

IDADE	GÊNERO	SÍTIO	SÍTIO ESPECÍFICO	ESTADIAMENTO			DOSERT	DTRXT	QT	CIRURGIA	MUCOSITE
				T	N	M					
60	M	boca	língua	4	I		70	8/2/06	s	n	g2
64	F	boca	gengiva	4	O	O	60	1/3/05	s	s	g3
50	M	boca	tonsila palatina	3	2	O	70	30/12/04	s	n	gl
54	M	boca	assoalho de boca	4	O	O	70	12/12/05	n	n	g2
63	M	boca	língua	4	O	O	66	16/7/03	s	s	gl
39	M	orofaringe	tonsila palatina	4	2	O	70	11/2/05	s	n	g2
64	M	boca	língua	2	O	O	60	29/12/03	n	s	O
70	M	boca	soalho de boca	4	2	x	70	15/8/01	s	s	g2
45	M	boca	língua	3	3	O	66	31/10/03	n	s	gl
54	M	boca	cavidade oral	4	2		70	24/2/06	s	n	gl
48	F	boca	cavidade oral	4	3	x	70	21/11/06	s	n	g2
85	F	boca	gengiva	x	x		70	25/5/05	n	n	O
65	M	orofaringe	tonsila palatina	x	3c	I	70	30/1/07	s	n	gl
55	M	boca	língua	4	I	O	70	8/12/06	s	n	g2
50	M	boca	língua	4	O	O	70	25/9/06	s	n	g2
57	M	orofaringe	base de língua	4	2	x	70	7/11/06	s	n	gl
57	F	orofaringe	tonsila palatina	4	3	x	70	5/5/06	s	n	g3
52	M	boca	cavidade oral	2	2	O	60	9/8/04	n	s	g2
50	M	orofaringe	tonsila palatina	3	2	O	70	16/5/05	s	n	gl
61	M	boca	soalho de boca	1	O	O	60	22/9/01	n	s	O
67	M	orofaringe	tonsila palatina	4	1	O	60	24/9/02	s	n	g3
56	M	boca	palato duro	2	x	O	70	11/4/07	s	s	O
56	M	orofaringe	palato mole	2	x	O	70	27/2/06	s	s	O
60	M	boca	cavidade oral	2	2	O	50	22/4/03	n	s	gl
45	m	boca	cavidade oral	2	3	x	66	3/4/03	s	s	gl
63	M	orofaringe	palato mole	3	O	O	70	19/1/05	s	n	gl
58	M	boca	cavidade oral	3	2	O	70	4/5/07	s	n	gl
47	M	orofaringe	tonsila palatina	4	1	O	70	18/1/05	s	n	g2
61	M	boca	língua	4	1	O	70	19/8/03	s	n	O
53	F	boca	língua	3	3	x	70	9/1/06	s	n	gl
27	M	boca	língua	3	2a	O	70	2/5/05	s	s	g2
38	M	orofaringe	tonsila palatina	3	1	O	66	5/8/03	s	n	g3
51	M	orofaringe	base de língua	2	3	O	70	5/11/03	s	n	g2

IDADE	GÊNERO	SÍTIO	SÍTIO ESPECÍFICO	ESTADIAMENTO			DOSERXT	DTRXT	QT	CIRURGIA	MUCOSITE
				T	N	M					
54	M	orofaringe	palato mole	2p	0	0	50	5/1/04	n	s	0
63	F	boca	língua	4	2		70	3/2/06	n	n	g2
76	F	boca	cavidade oral	4	0	0	50	5/10/05	n	s	g2
59	M	boca	soalho de boca	4	2b	0	70	22/3/05	s	n	gl
70	M	orofaringe	cavidade oral	2	0	0	70	25/3/04	s	n	0
61	M	orofaringe	palato mole	3	0	0	50	25/5/01	s	s	gl
53	M	orofaringe	palato mole	3	I	0	70	22/12/06	s	n	g2
64	M	boca	cavidade oral	2	0	0		11/5/01	s	s	0
58	M	boca	língua	4	2c	0	70	3/10/06	s	n	gl
63	M	boca	soalho de boca	4	0	x	70	6/11/06	s	n	g2
75	M	orofaringe	tonsila palatina	4	2	0	70	1/8/05	s	n	g3
56	M	orofaringe	palato mole	4	I		70	5/7/05	s	n	0
58	M	orofaringe	base de língua	4	0	0	70	15/4/05	s	s	gl
58	M	boca	cavidade oral	3	I	0	70	7/6/04	s	n	0
73	M	boca	língua	3	3	0	70	29/10/04	s	s	g2
72	M	boca	língua	4	I	x	70	10/1/04	s	n	gl
46	M	orofaringe	tonsila palatina	4	3	0	68	11/7/02	s	n	g2
82	M	orofaringe	palato mole	4	3	0	70	5/6/06	s	n	gl
46	M	orofaringe	língua	4	3	0	70	21/3/05	s	n	g2
40	M	orofaringe	tonsila palatina	3	2	x	70	1/4/05	s	n	gl
63	M	boca	palato duro	3	0	0	70	4/3/05	s	n	gl
46	M	boca	língua	2	2	0	66	22/9/03	n	s	gl
61	M	orofaringe	tonsila palatina	4	I	0	70	18/4/06	s	n	gl
53	M	boca	palato mole	2	0	0	70	11/3/05	s	s	0
44	M	orofaringe	palato mole	4	2	0	70	28/8/02	n	n	g2
53	M	orofaringe	tonsila palatina	3	0	0	70	22/8/05	s	s	g2
48	M	orofaringe	palato mole	2p	0	0	70	15/5/04	s	s	gl
48	M	boca	língua	2	3	0	70	8/4/07	s	n	0
45	F	boca	língua	3	2	0	50	22/4/04	s	n	gl
37	M	boca	língua	3	3	0	50	11/12/02	s	n	g2
56	M	boca	palato mole	4	I	0	70	29/7/03	s	n	g2
47	M	boca	soalho de boca	I	0	0	60	25/8/03	s	s	g2
62	M	boca	língua	2p	0	0	60	4/10/01	n	s	0
58	M	boca	língua	3	3	0	70	29/10/04	s	n	gl

IDADE	GÊNERO	SÍTIO	SÍTIO ESPECÍFICO	ESTADIAMENTO			DOSE RXT	DTRXT	QT	CIRURGIA	MUCOSITE
				T	N	M					
53	M	orofaringe	tonsila palatina	4	2	x	70	6/5/03	s	n	g3
49	M	orofaringe	base de língua	4	0	0	70	7/10/04	s	s	g2
51	M	boca	língua	3	2	0	70	10/2/02	s	n	gl
44	M	boca	soalho de boca	2	1	0	70	1/4/05	s	n	gl
62	M	orofaringe	palato mole	4	3	0	70	23/9/04	s	n	gl
50	M	boca	língua	4	3	0	70	28/1/02	s	n	gl
73	M	orofaringe	tonsila palatina	4	0		70	9/5/06	s	n	0
54	M	boca	soalho de boca	4	2	0	70	22/3/05	s	n	gl
67	M	boca	cavidade oral	4	0	x	70	22/5/05	n	n	g2
59	M	boca	cavidade oral	2	3	0	70	11/9/06	s	s	g2
72	m	boca	cavidade oral	2p	1	0	60	24/9/02	n	s	g2
56	M	boca	cavidade oral	4	3	x	60	1/10/01	n	n	gl
40	M	boca	língua	2p	1		70	11/6/03	n	s	0
45	M	orofaringe	tonsila palatina	4	2c	x	70	1/6/04	s	n	g2
48	M	orofaringe	tonsila palatina	4	3		70	27/5/04	s	n	g2
43	M	boca	cavidade oral	4	0	0	70	20/1/06	s	n	gl
40	M	boca	soalho de boca	2	2	0	70	20/5/05	s	s	g2
60	M	orofaringe	palato mole	4	1	0	70	5/4/06	s	n	g2
61	M	boca	língua	4	1	x	70	15/5/06	s	n	gl
54	M	orofaringe	tonsila palatina	4	3	0	70	10/10/06	s	s	g2
45	M	boca	cavidade oral	3p	0	0	70	1/10/02	s	n	gl
37	M	boca	cavidade oral	4	0	X	70	16/9/04	s	n	gl
61	F	boca	cavidade oral	4	2	0	70	11/10/01	s	n	gl
50	M	orofaringe	língua	4	2	x	70	9/5/05	n	n	g2
50	M	boca	palato duro	3	2b	0	70	17/4/06	s	s	g3
74	F	orofaringe	tonsila palatina	2	2	0	70	14/1/05	n	n	G2
65	M	boca	língua	4	2	0	70	7/1/05	s	n	gl
48	M	boca	língua	3	2b	0	70	23/5/05	s	n	gl
47	M	boca	cavidade oral	2	1	0	60	11/2/04	n	s	g2
41	M	boca	soalho de boca	3	0	0	60	24/1/03	n	n	0
42	M	boca	soalho de boca	3	2	0	70	17/10/05	s	n	gl
52	F	orofaringe	tonsila palatina	4	3	0	70	16/5/03	s	s	g2
47	M	boca	língua	3	3	0	70	30/8/04	s	n	gl

IDADE	GÊNERO	SÍTIO	SÍTIO ESPECÍFICO	ESTADIAMENTO			DOSERT	DTRXT	QT	CIRURGIA	MUCOSITE
				T	N	M					
58	M	boca	soalho de boca	2	2	0	60	18/4/02	n	s	g2
52	M	boca	cavidade oral	2	3	0	70	16/5/03	s	s	g2
41	M	boca	soalho de boca	2	2a	0	70	19/2/04	s	n	gl
51	M	boca	cavidade oral	4	2b	0	70	11/5/04	s	s	gl
51	M	orofaringe	tonsila palatina	4	3	x	70	15/2/05	s	n	g3
53	M	boca	língua	3	2	0	70	23/9/02	s	n	gl
46	F	boca	cavidade oral	4	X	X	70	25/5/01	s	n	0
65	M	boca	língua	2	3	0	70	30/8/04	s	n	gl
49	M	orofaringe	palato mole	4	3	x	70	14/3/06	s	n	g2
56	M	boca	língua	3-4	3	x	70	6/11/06	s	n	gl

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](#)