

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Microbiologia Aplicada
Mestrado Profissional

Adrielle de Freitas Neiva Lessa

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DO PERFIL
MICROBIOLÓGICO DE LESÕES DE MUCOSITE ORAL
RADIOINDUZIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO**

BELO HORIZONTE

2018

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DO PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LESÕES DE MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia – Mestrado Profissional - do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de mestre na área de Microbiologia Aplicada.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Simone Gonçalves dos Santos

Co-orientadora: Dra. Cristina Dutra Vieira

Área de concentração: Ciências Biológicas

BELO HORIZONTE

2018

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES E COLABORADORES

Hospital do Câncer de Muriaé (HCM)

Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB-UFMG)

Laboratório de Microbiologia Oral da UFMG

Professora Dra. Susana Johann – Departamento de Microbiologia UFMG

Ariana do Amaral Luciano – Coordenadora do laboratório de Microbiologia do HCM

Fernando da Silva Castro – Coordenador do serviço de odontologia do HCM

Marcos Bezerra – Médico radioterapeuta do HCM

Rodrigo Tostes – Médico radioterapeuta do HCM

Bruno Licy – Médico infectologista do HCM

Professor João Paulo Amaral Haddad – Departamento de Medicina Veterinária Preventiva UFMG

Mariana Avelino de Souza Santos – Doutoranda em Epidemiologia do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva UFMG

A DEUS, Senhor de todas as coisas!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente e especialmente a Deus, que cuida de mim, protege, inspira e que sempre me surpreende em tudo que faz. Esta pesquisa foi toda inspiração dele e em todos os momentos Ele se fez presente e me ajudou a chegar até o fim, fazendo o melhor que eu poderia fazer.

Agradeço aos meus pais, que são exemplos de honestidade, luta e que dentro das suas possibilidades sempre fizeram o melhor por mim.

Agradeço ao meu marido, há uma passagem bíblica que diz que se vocês pais, apesar de serem maus, sabem dar coisas boas aos seus filhos, quanto mais o Pai de vocês, que está no céu. E o meu marido é esta coisa boa que Deus me deu. Sempre me apoiando, incentivando, ajudando e se doando quando eu nada podia ofertar.

Agradeço aos meus irmãos, que se realizam a cada conquista minha e sentem como se fossem deles e é deles também. Em especial por terem sido amparo para o meu pai juntamente com a minha mãe, num momento de doença que eu não pude estar presente durante o acontecido, por estar em outra cidade participando das etapas de seleção do mestrado.

Agradeço ao diretor do Hospital, Sérgio Henriques, que desde o primeiro momento acolheu a pesquisa. Uma das suas grandes qualidades é o seu lado humano e mais uma vez eu pude comprovar quando se mostrou aberto e solícito à pesquisa.

Agradeço ao diretor clínico do Hospital, Gustavo Fabene, que prontamente aprovou a pesquisa.

Agradeço ao diretor administrativo José Alexandre, que também acolheu a pesquisa, sempre perguntando, mostrando-se interessado, colocando-se à disposição e o mais importante querendo colocar em prática os frutos colhidos da mesma.

Este agradecimento é todo especial a Ariana, coordenadora da Microbiologia do hospital, uma pessoa maravilhosa, inteligente, gentil. Desde o primeiro momento sempre prestativa, me orientando, ensinando, mas o melhor de tudo foi que ela também se compadeceu com o sofrimento dos pacientes e a partir deste momento a pesquisa virou nossa. Deus nos ajuda na nossa fragilidade e Ariana foi essa ajuda mais que especial, na realidade ganhei uma amiga.

Agradeço toda equipe do laboratório do hospital, desde a recepção até a coordenadora Núbia. Em especial a Paola que no mês de férias da Ariana, me ajudou muito. Aos estagiários Ariana e Deivison que também se comprometeram com a pesquisa e a Isabel, da limpeza, que sempre me recebeu com sorriso maravilhoso.

Agradeço a equipe da radioterapia, aos recepcionistas, aos técnicos Devanir, Marcos e Val sempre solícitos. Aos médicos Dr. Marcos e Dr. Rodrigo sempre prestativos e gentis em responder minhas inúmeras dúvidas, assim com os médicos residentes.

Agradeço a equipe odontológica da qual eu faço parte, mais do que equipe, somos amigos. Ao Dr. Fernando Castro pela boa vontade em ajudar e ceder alguns horários para que eu pudesse realizar a coleta e me indicando artigos muito importantes para o desenvolvimento da pesquisa. A Dra. Érika, que se prontificou a ajudar no que fosse necessário e cedeu o

consultório para que eu pudesse realizar as buscas de informação nos prontuários. A nossa técnica em saúde bucal, Sandra, que também sempre foi solícita, prestativa com a pesquisa. E ao Jhonatan, que cobriu as férias da Sandra e também contribuiu para a mesma.

Agradeço a toda equipe do ambulatório de triagem que se dispuseram a ajudar, em especial a coordenadora Virgínia.

Agradeço a equipe da quimioterapia, a Dra. Paula que foi muito atenciosa aos meus questionamentos, assim como a Dra. Maria Aparecida. Ao enfermeiro Igor, este além de toda atenção me forneceu muito material importante para pesquisa.

Agradeço ao Dr. Bruno Licy, infectologista, pela atenção dispensada à pesquisa e indicação de artigos. Agradeço também, a Dra. Vânia, hematologista, que foi muito amável e gentil aos responder as minhas dúvidas.

Agradeço a minha orientadora, Simone, por seus ensinamentos, por me aceitar como sua orientada. Agora ao final de toda esta trajetória, consigo entender quando ela me disse que estava com muito trabalho. Hoje eu sei, o quanto é trabalhoso atuar com pesquisa, porém na nossa, Deus queria os melhores, por isso ela era essencial.

Agradeço a minha co-orientadora, Cristina, pelo carinho, pela delicadeza ao ensinar, corrigir, pelas palavras de incentivo, pela paz que transmite. A Cristina é luz, aonde ela chega irradia tudo a sua volta.

Agradeço a professora Susana, sempre gentil e atenciosa.

Agradeço a todos do Laboratório de Microbiologia Oral que sempre me trataram com muito carinho, em especial a Amanda.

Agradeço aos amigos que fiz no mestrado profissional, em especial Elaine e Patrícia e aos do mestrado e doutorado acadêmico, em especial Camila que me ajudou no meu primeiro dia na UFMG, Jordane, Carla, Gabriela, Vivian, Lívia, Ana Gabriela, Daniele, Gustavo, Marcelo, Anderson.

Agradeço aos professores das disciplinas do mestrado e em especial a professora Erna, que tem buscado cada vez mais melhorar e desenvolver o mestrado profissional, assim como pelas indicações e sugestões para o desenvolvimento da pesquisa.

E o meu agradecimento mais que especial a todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, neste momento tão delicado da vida deles. Ajudar quando está tudo tranquilo é fácil, difícil é se doar quando estamos dentro de um turbilhão, necessitando mais de apoio do que apoiar. Em uma propaganda de TV, ouvi que somente um ser humano pode salvar outro ser humano e os pacientes da pesquisa representam lindamente esta frase.

Contemplai as aves do céu: não semeiam, não colhem, nem armazenam em celeiros; contudo, vosso Pai celestial as sustenta (Mateus 6-26).

RESUMO

A mucosite oral (MO) é um dos principais efeitos colaterais agudos induzidos pela radioterapia (RT) na região de cabeça e pescoço. É caracterizada por ardência e eritema, seguida por dor intensa, exigindo, em algumas situações, a interrupção da RT. O objetivo desta pesquisa foi caracterizar aspectos epidemiológicos e comportamentais e os principais grupos microbianos isolados em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço (CCP) submetidos à radioterapia (RT) associada ou não à quimioterapia (QT) e/ou cirurgia na presença de Mucosite Oral (MO). Três coletas, por meio de *swab*, foram realizadas: antes, no 20º e no último dia de RT. O sítio de escolha na coleta 01 foi a mucosa jugal e, nas demais, nas lesões de MO, quando presentes. Na ausência de lesões, manteve-se a coleta na mucosa jugal. A identificação fenotípica dos microrganismos foi realizada pelo sistema automatizado Vitek® 2 Compact. A amostragem foi constituída de 22 pacientes, a maioria homens (81,8%), com média de idade de 58,1(± 12,7) anos; 59% se autodeclararam brancos; 86,3 % relataram ser ex-tabagistas, 90,9% ex-etilistas e o percentual de pacientes com dentes foi de 59,1% sendo 40,9% desdentados totais. Foi encontrada uma forte correlação negativa entre o número de dentes e a idade ($p < 0,01$), sugerindo que, com o aumento da idade, houve uma diminuição do número de dentes. O sítio mais prevalente foi a orofaringe (40,9%), assim como o estadiamento IV (81,8%). QT e RT concomitantes foram predominantes (59,1%). Internações por intercorrências médicas ocorreram em 31,8%, assim como uso de SNE foi observado em 36,4%. Os valores do Índice de Massa Corporal (IMC) tiveram uma redução estatisticamente significativa ao longo das coletas ($p < 0,01$). Em 68,1% dos participantes o maior grau de MO observado foi o III. Na coleta 01 foram isolados cocos Gram positivos (CGP), seguidos por bastonetes Gram negativos (BGN) e, posteriormente, CGP diminuíram e BGN aumentaram (47,1% na coleta 03). O mesmo ocorreu com isolamento de leveduras, com aumento gradual da coleta 01 (18,2%) para a coleta 03 (35,2%). Microrganismos multirresistentes (44,3%) e patógenos relacionados às infecções nosocomiais (50%) foram isolados. Os achados sugerem a ideia de redução de microrganismos habituais da microbiota oral e aumento de patógenos oportunistas e associados à infecção nosocomial, o que pode influenciar na evolução da mucosite e no estado de saúde geral do paciente. A partir do presente estudo propôs-se, como produto para a área profissional da Odontologia, o questionário elaborado, que poderá ser utilizado em instituições públicas e privadas.

Palavras chave: Mucosite Oral. Radioterapia. Microbiota oral. Microrganismos oportunistas.

ABSTRACT

Oral mucositis is one of the main acute side effects induced by head and neck's radiotherapy (RT). It is characterized by oral burning and erythema, followed by intense pain, requiring, in some situations, radiotherapy treatment interruption. The aim of this research was to characterize the epidemiological and behavioral aspects and the main microbial groups isolated from patients with cancer in the head and neck region (HNC) submitted to radiotherapy associated or not with to chemotherapy and / or to surgery in the presence of Oral Mucositis (OM). It was included in this study patients with HNC undergoing RT. Three samples, using a sterile swab, were performed before, on 20th day and on the last day of RT. The place of sampling was the buccal mucosa or along the OM lesions, if present. In the absence of lesions the buccal mucosa was sampled. Phenotypic identification was performed by Vitek ® 2 Compact automated system. This study was composed of 22 patients, mostly males (81.8%), with an average age of 58.1 years (\pm 12.7); 59% of them declared themselves white; 86.3% reported to be ex-smokers and 90.9% ex-alcoholic. Patients with teeth corresponded to 59.1% and 40.9% were total edentulous. A strong negative correlation was found between the number of teeth and age ($p < 0.01$), suggesting that, with the increasing of age, there was a decrease in the number of teeth. The most prevalent site was the oropharynx (40.9%) and the stage IV represented 81.8%. Concomitant chemo-radiotherapy were predominant (59.1%). Hospitalizations due to medical interurrences occurred in 31.8%, as well as the use of nasoenteric probe was observed in 36.4% of the sample. The values of the Body Mass Index (BMI) had a statistically significant reduction throughout the samplings ($p < 0.01$). In 68.1% the highest degree of OM observed was grade III. It was observed a change in the oral environment due to RT, initially Gram-positive bacteria prevailed (68.2%) over Gram-negative (22.7%) and gradually there were a decrease on Gram-positive and an increase on Gram-negative (47.1% of the isolates on third sampling). The presence of multiresistant microorganisms (44,3%) and the isolation of opportunistic pathogens related to nosocomial infections (50%) were observed. Our findings suggested a reduction of microorganisms associated with oral health during treatment and an increase of opportunistic pathogens associated with nosocomial infection. These changes may influence the lesions' evolution and the patients general health status. From the present study, an elaborated questionnaire is proposed and could be use in future researchers in public and private institutions.

Keywords: Oral mucositis. Radiotherapy. Oral microbiota. Opportunistic microorganisms.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Regiões do câncer de cabeça e pescoço	20
FIGURA 2	Patobiologia da mucosite oral	31
FIGURA 3	Sonda IPC	50
FIGURA 4	Coefficiente de Correlação de Pearson	52
FIGURA 5	Imagem de paciente com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG no aparelho de radioterapia	63
FIGURA 6	Imagem da máscara individualizada utilizada pelos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG, durante a RT.	63
FIGURA 7	Imagem de paciente com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG com sinais clínicos de candidíase	67
FIGURA 8	Imagem de paciente com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé, apresentando MO grau IV.	69
FIGURA 9	Aparelho de Fotobiomodulação <i>THERAPY XT</i>	70

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Graduação histopatológica	21
QUADRO 2	Classificação TNM	21
QUADRO 3	Estadiamento do tumor	22
QUADRO 4	Estadiamento do tumor e classificação TNM	22
QUADRO 5	Principais tipos de fracionamento radioterápico	25
QUADRO 6	Principais drogas utilizadas no tratamento de Câncer	27
QUADRO 7	Graduação mucosite oral segundo OMS	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Dados sociodemográficos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	54
TABELA 2	História médica dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	56
TABELA 3	Dados do estado nutricional dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	57
TABELA 4	Dados hábitos comportamentais dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG	58
TABELA 5	Dados de hábitos e das condições bucais encontradas nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	62
TABELA 6	Dados da doença dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG	65
TABELA 7	Dados do tratamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG	65
TABELA 8	Eventos adversos ocorridos durante a RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	68
TABELA 9	Dados sobre as lesões de MO dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	70
TABELA 10	Dose de radiação e Mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé, considerando os 17 pacientes com dose curativa	71
TABELA 11	Dose de radiação e MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé, considerando os cinco pacientes com dose curativa e laser profilático	72
TABELA 12	Dose de radiação e MO dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando RT paliativa em cinco pacientes	73
TABELA 13	Dados microbiológicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	75
TABELA 14	Identificação de microrganismos com mecanismos de resistência isolados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	76
TABELA 15	Microrganismos relacionados a IRAS isolados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé, considerando coletas 02 e 03	76
TABELA 16	Isolados da coleta 01, 02 e 03 dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	77
TABELA 17	Relação ente os microrganismos isolados e grau de MO, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 02	80
TABELA 18	Relação entre os microrganismos isolados e grau de MO, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 03	81

TABELA 19	Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos cocos Gram positivos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a coleta 01	82
TABELA 20	Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos bastonetes Gram negativos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a coleta 01	83
TABELA 21	Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos cocos Gram positivos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a coleta 02	84
TABELA 22	Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos isolados Gram negativos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a Coleta 02	85
TABELA 23	Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos cocos Gram positivos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa, considerando a Coleta 03	86
TABELA 24	Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos isolados Gram negativos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa, considerando a Coleta 03	87

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Dados sociodemográficos dos pacientes contendo a proporção das principais características dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	55
GRÁFICO 2	Presença das principais comorbidades relatadas pelos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG	57
GRÁFICO 3	Valores dos Índices de Massa Corporal nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	58
GRÁFICO 4	Dados de tabagismo e etilismo dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG	59
GRÁFICO 5	Perfil de conformidade com os valores de referência dos hemogramas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, ao longo das três coletas realizadas	60
GRÁFICO 6	Dados contendo a proporção das principais características odontológicas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	61
GRÁFICO 7	Dados contendo a proporção das principais características da doença e do tratamento em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé –MG	64
GRÁFICO 8	Dados contendo os eventos adversos observados durante a realização da RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG	68
GRÁFICO 9	Relação entre dose de radiação e MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando dose curativa	73
GRÁFICO 10	Visão geral dos isolamentos microbianos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando as três coletas	79
GRÁFICO 11	Proporção dos grupos microbianos isolados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando as três coletas	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU - 5 fluoracila

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP – Adenosina Trifosfato

BGN – Bastonete Gram negativo

CGP – Cocos Gram positivos

CCE – Carcinoma de Células escamosas

CCP – Câncer de Cabeça e Pescoço

CEP - Comitê Ética e Pesquisa

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EPI – Equipamento de Proteção Individual

EUA - Estados Unidos da América

EROs - Espécies reativas de Oxigênio

FDA – *Food and Drug Administration*

GY – *Gray*

HCM – Hospital do Câncer de Muriaé

HPV – Papiloma Vírus Humano

HSCT - transplante de células-tronco hematopoiéticas

IHOS – Índice de Higiene Oral Simplificado

IL 1 – Interleucina 1

IL 6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

ISOO – *International Society of Oral Oncology*

IV – intravenoso

KGF - fator de crescimento dos queratinócitos humanos

LPS - Lipopolissacarídeo

MASCC – *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

MO – Mucosite Oral

NCI CTC - *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*

NF-kB– *Nuclear Factor Kappa B*

ONA – Organização Nacional de Acreditação

OMAS - *Oral Mucositis Assessment Scale*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS - ácido periódico-*Schiff*

PET/CT - Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada

PT- Prótese total

PPR – Prótese parcial removível

PBPs – Proteínas ligadoras de penicilina

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

RTGO - *Radiation Therapy Oncology Group*

SNE - Sonda nasoenteral

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

TSB - *Tryptone Soya Broth*

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TNM – Tumor Linfonodo Metástase

UICC - União Internacional Contra o Câncer

WCCNR - *Western Consortium for Cancer Nursing Research*

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

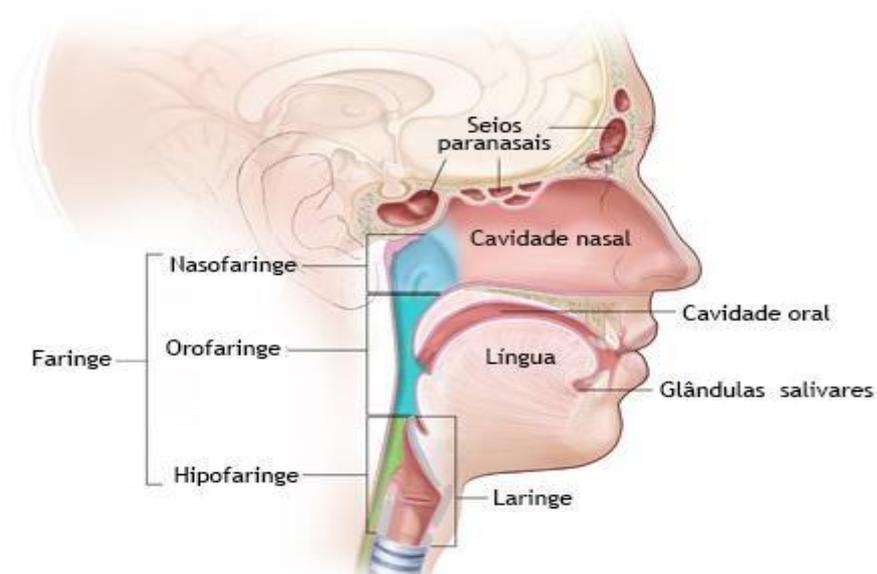
1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1	Radioterapia (RT)	24
2.2	Quimioterapia (RT)	26
2.3	Tratamento cirúrgico	28
2.4	Mucosite Oral (MO)	28
2.5	Principais causas e agravamento da Mucosite Oral	29
2.6	Aspectos epidemiológicos, patobiológicos e clínicos da Mucosite Oral	30
2.7	Fatores de risco da Mucosite Oral	32
2.8	Mudanças na microbiota bucal em pacientes irradiados	33
2.9	Mucosite Oral e Candidíase	35
2.10	Papel dos microrganismos no desenvolvimento de Mucosite Oral	35
2.11	Diagnóstico da Mucosite Oral	38
2.12	Prevenção e tratamento da Mucosite Oral	39
3	JUSTIFICATIVA	42
4	OBJETIVOS	43
4.1	Objetivo geral	43
4.2	Objetivo específico	43
5	METODOLOGIA	44
5.1	Abrangência da pesquisa	44
5.2	Considerações éticas	44
5.3	População de estudo	44
5.4	Desenho de estudo	45
5.5	Fase laboratorial	46
5.5.1	Cultura de amostras para o isolamento de fungos leveduriformes	47
5.5.2	Cultura para isolamento de bactérias	47
5.6	Fonte e critério de elegibilidade dos pacientes incluídos no estudo	48
5.7	Questionário estruturado	49
5.8	Exame clínico odontológico	49
5.8.1	Prevalência da doença cárie dentária	50
5.9	Acesso ao prontuário do paciente	51
5.10	Análise estatística	51
6	RESULTADOS	53
6.1	Dados sociodemográficos	53
6.2	Dados sobre história médica e hábitos comportamentais	55
6.3	Hábitos higiene bucal e dados odontológicos	60
6.4	Dados da doença e do tratamento oncológico	62
6.5	Dados sobre os eventos adversos ocorridos durante RT	66
6.6	Dados sobre Mucosite Oral	68
6.7	Dados microbiológicos	74
7	DISCUSSÃO	88
7.1	Dados sociodemográficos	88
7.2	Dados sobre história médica e hábitos comportamentais	88
7.3	Hábitos de higiene bucal e dados odontológicos	91
7.4	Dados da doença e do tratamento oncológico	92
7.5	Dados sobre os eventos adversos ocorridos durante RT	93

7.6	Dados sobre Mucosite Oral	95
7.7	Dados microbiológicos	97
8	CONCLUSÃO	105
	PARTICIPAÇÕES E APRESENTAÇÕES EM VENTOS	
9	CIENTÍFICOS	108
10	PRODUTOS FINAIS PROPOSTOS	109
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
12	APÊNDICES	124
13	ANEXOS	142

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (**maligno**) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (**metástase**) para outras regiões do corpo. Estima-se, para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano (INCA, 2018). O câncer de cabeça e pescoço (CCP) ocupa a quinta posição na lista das neoplasias mais frequentes, com uma incidência mundial estimada em 780.000 novos casos / ano. O principal tipo histológico é o carcinoma de células escamosas (CCE). As regiões que abrangem o CCP encontram-se na Figura 1 (NIH, 2017; SBC, 2016).

FIGURA 1 – Regiões do câncer de cabeça e pescoço



Fonte: Adaptado de NIH, 2017.

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para CCP e está correlacionado com a intensidade e a duração do hábito de fumar (HASHIBE et al.; 2007). O álcool atua como solvente aumentando a exposição da mucosa à ação dos agentes carcinogênicos consequentemente a absorção celular dos mesmos (POSCHL, SEITZ, 2004). Estudos confirmam que a infecção por Papiloma Vírus Humano (HPV) – 16 é fator de risco independente para CCP principalmente orofaringe (BISHT, BIST, 2011). Infecções pelo vírus Epstein Barr são fatores de risco para câncer de nasofaringe (NIH, 2017).

Os sinais e sintomas do CCP geralmente são feridas que não cicatrizam dentro de 15 dias, nódulos, áreas avermelhadas ou esbranquiçadas, dificuldade de mastigar, deglutir, mover a língua e mandíbula, edema facial, mudanças na voz e rouquidão persistente, gânglios aumentados e perda de peso. O diagnóstico em geral, é feito por meio do histórico médico do paciente, realização de exame físico e solicitação de exames. Para diagnóstico do câncer é necessária a biópsia, pois somente por meio da análise histopatológica é possível identificar o tipo e grau histológico do tumor (NIH, 2017). A graduação histopatológica pode ser classificada de acordo com as características das células malignas, conforme indica o Quadro 1 (INCA, 2016). O estadiamento dos CCP se faz pelos critérios do sistema Tumor Linfonodo Metástase - TNM, da União Internacional Contra o Câncer - UICC (Quadro 2). Os critérios variam, a depender do tumor primário, sendo obtidos a partir de informações clínicas, endoscópicas e de métodos de imagem (Quadro 3). O sistema de estadiamento do câncer utiliza a classificação TNM e é apresentado no Quadro 4 (NIH, 2014).

QUADRO 1- Graduação histopatológica

GRAU DO TUMOR	DESCRIÇÃO
GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

Fonte: Manual de bases técnicas da Oncologia INCA, 2016

QUADRO 2 - Classificação TNM

T - TUMOR PRIMÁRIO	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1, T2, T3, T4	Tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário
N - LINFONODOS REGIONAIS	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de células cancerosas em linfonodos regionais
N1, N2, N3	Comprometimento crescente dos linfonodos regionais
M - METÁSTASE À DISTÂNCIA	
MX	A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M1	Ausência de metástase à distância
M2	Presença de metástase à distância

Fonte: INCA (2010)

QUADRO 3- Estadiamento do tumor

ESTÁGIOS DO TUMOR	DESCRIÇÃO
I	O tumor é relativamente pequeno e contido dentro do órgão em que começou
II	O tumor é maior do que no estágio I
III	O tumor é maior que no estágio II e invade linfonodos regionais
IV	Significa que o câncer se espalhou de onde começou a outro órgão do corpo

Fonte: NIH, 2014

QUADRO 4 - Estadiamento do tumor e Classificação TNM

Estadiamento	TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0; T1 a T3, N1, M0
IV A	T4, N0 a N1, M0; T1 a T4, N2, M0
IV B	T4, N0 a N3, M0; T1 a T4, N3, M0
IV C	T1 a T4, N0 a N3 M1

Fonte: Brasil, 2015

O tratamento do CCP depende de uma série de fatores, incluindo a localização, estadiamento, tipo histológico, grau de diferenciação, idade e a saúde geral do paciente. O tratamento pode incluir cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia ou uma combinação de tratamentos (NIH, 2017).

A Mucosite oral (MO) induzida por radiação ou radioinduzida é comum entre os pacientes com CCP e é o efeito colateral mais debilitante do tratamento. A MO aguda grave está associada à dor e comprometimento da capacidade de ingestão e deglutição do paciente. A MO também está relacionada com a interrupção do tratamento, a necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral e hospitalização (TROTTI et al., 2007), resultando em resposta tumoral reduzida (BARASCH, PETERSON, 2003). A patogênese da mucosite engloba uma série de eventos biológicos, juntamente com a influência do microbioma e do ambiente bucal (SONIS, 2009). A progressão da MO pode ser resumida em cinco estágios: iniciação, sinalização, amplificação de sinal, ulceração e cura. Na fase ulcerativa podem surgir as infecções orais (SONIS, 2013).

Existem várias ferramentas para diagnóstico da MO e a mais utilizada é a preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS): grau 0 = ausência de MO, grau 1 = eritema e dor, grau 2 = úlceras, grau 3 = úlceras, alimentação apenas de líquidos, grau 4 = úlceras, paciente não consegue se alimentar (TROTTI et al., 2007). A forma de indução da MO é a mesma em pacientes que recebem radiação, quimioterapia ou quimiorradiação

concomitante (SONIS, 2013).

Apesar de haver um aumento no número de estudos para a descoberta de novas intervenções, a MO ainda recebe tratamentos paliativos, sintomáticos, sendo uma necessidade, com alta prioridade, o desenvolvimento de uma terapêutica mais efetiva, bem como uma melhor compreensão do papel dos microrganismos na sua evolução clínica. O conhecimento acerca de uma possível relação entre os microrganismos isolados e as lesões de MO pode levar a tratamentos mais assertivos. Considerando que se trata de um efeito adverso debilitante que coloca em risco o tratamento do paciente, todos os possíveis agravantes devem ser avaliados. Assim como um levantamento da população de risco, visando a descoberta da doença em estágios iniciais por meio de campanhas mais direcionadas e efetivas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Radioterapia (RT)

As radiações podem ser divididas em dois grupos, ionizantes e não ionizantes. A ionizante promove o fenômeno da ionização, ou seja, ao interagir com o meio, promove a ejeção de elétrons da órbita do átomo. A radiação não ionizante não tem energia capaz de realizar ionização. A radioterapia utiliza radiação ionizante para o tratamento de doenças malignas e benignas. Existem, basicamente, duas formas de radioterapia, a teleterapia conhecida como radioterapia externa, é realizada com uso de aceleradores lineares, aparelhos de cobalto, dentre outros. Nessa técnica, existe uma distância física entre o paciente e a fonte da radiação. A segunda forma é a braquiterapia, onde, em geral usam-se fontes de radiação em contato direto com os tecidos a serem irradiados (MARTA, 2014). A radiação ionizante interage com células e tecidos basicamente de duas maneiras, a primeira ocorre após absorção da energia da radiação pelo meio biológico, ejeção de elétrons e interação direta dos elétrons ejetados com componentes celulares, como DNA, proteínas e lipídios, provocando alterações estruturais e funcionais; esse é chamado de efeito direto. O efeito indireto deve-se à interação da radiação e ejeção de elétrons da molécula de água, um dos principais componentes das células, levando à produção de radicais livres. A dupla hélice do DNA pode ser danificada pela ação dos radicais livres, que quebram as ligações químicas em busca de um elétron que lhes confira equilíbrio eletrônico, exatamente por se encontrarem em estado desbalanceado eletricamente. O DNA é um dos principais alvos da radiação e a quebra das fitas de dupla hélice pode ser irreversível, levando à morte celular. A lesão que causa esse dano irreversível é chamada de letal, já a subletal, é quando existe a possibilidade de reparo, que depende da dose de radiação e do volume de tecido irradiado. Por este motivo, a dose total de radiação deve ser fracionada, visando poupar os tecidos saudáveis, e permitindo o seu reparo por causa do dano subletal (JOINER, VAN DER KOGEL, 2009).

O fracionamento da dose total de radiação é uma forma de dividir em menores porções diárias a alta dose final necessária, buscando-se diminuir a toxicidade e aumentar a efetividade do tratamento. Os principais tipos de protocolos de fracionamento de radioterapia externa são convencional, hipofracionamento, hiperfracionamento e acelerado. O fracionamento convencional é um dos mais utilizados, consiste em administrar de 1,8 Gy a 2 Gy por fração, diariamente, cinco dias por semana durante cerca de cinco semanas. A dose total é determinada pelo tipo de tumor e pela tolerância do tecido normal adjacente. O hiperfracionamento consiste em administrar doses menores por fração do que a do

fracionamento convencional, entre 1,15Gy a 1,25Gy, duas vezes ao dia, sem alterar a duração do tratamento. O fracionamento acelerado visa encurtar o tempo de tratamento, indicado para tumores de crescimento rápido. O hipofracionamento consiste em administrar doses maiores que 2 Gy, diminui tempo de tratamento, indicado para tratamento paliativo (INCA, 2016; LOPES, 2002). Os principais tipos de fracionamento com os respectivos protocolos estão apresentados no Quadro 5.

QUADRO 5- Principais tipos de fracionamento radioterápico

TIPO DE FRACIONAMENTO	PROTOCOLO	DOSE/FRAÇÃO
Convencional	5 dias por semana/ 1 vez/dia	1.8 – 2 Gy
Hiperfracionamento	5 dias por semana/ 2 vezes/dia	1.15 – 1.25 Gy
Acelerado	7 dias por semana/ 2 vezes/dia	1.15 – 1.25 Gy
Hipofracionamento	5 dias por semana/1 vez/dia	2 – 8 Gy

Fonte: INCA, 2016

A dose de radiação é medida em unidade Gray (Gy), sendo que, geralmente, os pacientes com CCP recebem, como dose curativa, entre 50 e 70 Gy (HUBER, TEREZHALMY, 2003).

A radioterapia possui quatro finalidades principais, a radioterapia paliativa cujo objetivo é o tratamento local do tumor primário ou de metástase (s), sem influenciar a taxa da sobrevida global do doente, visando alívio da dor. A radioterapia pré-operatória (também denominada RT prévia, neoadjuvante ou citorrredutora.) é a que antecede a principal modalidade de tratamento, a cirurgia, para reduzir o tamanho tumor e facilitar o procedimento operatório. A radioterapia pós-operatória ou pós-QT (RT profilática ou adjuvante) segue-se à principal modalidade de tratamento do doente, com a finalidade de esterilizar possíveis focos microscópicos do tumor. A radioterapia curativa consiste na principal modalidade de tratamento e visa à cura do doente. A dose utilizada é geralmente a dose máxima que pode ser aplicada na área (INCA, 2016). Grande parte dos pacientes que realizam RT de cabeça e pescoço recebe uma dose total de 50 a 70 Gray como dose curativa (SASSI, MACHADO, 2009).

A radioterapia exclusiva ou adjuvante à cirurgia ou quimioterapia, é eficaz no tratamento e controle do CCP, apresentando boas taxas de sobrevida quando o câncer se encontra em estágios iniciais I e II (JHAM et al., 2007). Os estágios I e II correspondem à doença inicial e III e IV à doença locorregional avançada. A dose necessária de radiação varia conforme a malignidade e a localização da neoplasia (JHAM; FREIRE, 2006). Alterações nas regiões irradiadas afetando mucosas, glândulas salivares, dentes, ossos, estruturas vasculares, nervosas e musculares são frequentes (JHAM et al., 2007).

2.2 Quimioterapia (QT)

A quimioterapia assim como a RT, apresenta quatro principais finalidades, paliativa, neoadjuvante, adjuvante e curativa. A quimioterapia paliativa é indicada para amenizar sinais e sintomas que comprometem a capacidade funcional do doente, mas não repercutirá, em sua sobrevida. A quimioterapia prévia, neoadjuvante ou citorrredutora é indicada para a redução de tumores locorregionais avançados, que são, no momento, irressecáveis. Tem a finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou de melhorar o prognóstico do doente. Quimioterapia adjuvante ou profilática é indicada após tratamento cirúrgico curativo, quando o paciente não apresenta qualquer evidência de neoplasia maligna detectável ao exame físico e exames complementares. A QT curativa representa a principal modalidade de tratamento que tem por finalidade curar definitivamente as neoplasias malignas, podendo, ou não, estar associada à cirurgia e RT (INCA, 2016).

A QT antineoplásica é a utilização de agentes químicos, isolados ou em combinação para o tratamento de tumores malignos. É uma modalidade de tratamento sistêmico da doença. Assim como a RT, a quimioterapia age nas células com alta proliferação, características das células tumorais. Contudo, a maioria dos agentes quimioterápicos não atuam de forma seletiva, causando danos tanto às células malignas quanto às normais, particularmente as de crescimento rápido como as gastrointestinais, as capilares e as imunológicas. A toxicidade do agente quimioterápico está associada ao modo de ação, à dose e às interações entre estes agentes em um determinado protocolo (VERA-LLONCH et al., 2003).

De acordo com a fase do ciclo celular em que atuam os agentes antineoplásicos são classificados em ciclo celular específico (agem diretamente sobre uma fase do ciclo celular) ou agente ciclo celular não específico (apresentam ação independente do ciclo celular). Os fármacos mais empregados no tratamento do câncer incluem os alquilantes, os

antimetabólitos, os antibióticos tumorais, inibidores mitóticos, que estão mostrados no Quadro 6 (BONASSA, MOTA, GATO 2012; INCA, 1993).

QUADRO 6 - Principais drogas utilizadas no tratamento de Câncer

CLASSE DOS QUIMIOTERÁPICOS	MECANISMO DE AÇÃO	PRINCIPAIS EXEMPLOS
Alquilantes	São compostos capazes de substituir em outra molécula um átomo de hidrogênio por um radical alquil. Eles se ligam ao DNA de modo a impedir a separação dos dois filamentos do DNA na dupla hélice espiralar, fenômeno este indispensável para a replicação. Os alquilantes afetam as células em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico.	Mostarda nitrogenada, mostarda fenil-alanina, ciclofosfamida, bussulfam, nitrosuréias, cisplatina e o seu análogo carboplatina, e ifosfamida
Antimetabólitos	Os antimetabólitos afetam as células inibindo a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA. Deste modo, impedem a multiplicação e função normais da célula. Esta inibição da biossíntese pode ser dirigida às purinas (como é a ação dos quimioterápicos 6-mercaptopurina e 6-tioguanina), à produção de ácido timidílico (5-fluoruracil e metotrexato) e a outras etapas da síntese de ácidos nucléicos (citosina-arabinosídeo C). Os antimetabólitos são particularmente ativos contra células que se encontram na fase de síntese do ciclo celular (fase S).	6-mercaptopurina e 6-tioguanina, 5-fluoruracil e metotrexato, citosina-arabinosídeo C.
Antibióticos	São um grupo de substâncias com estrutura química variada que, embora interajam com o DNA e inibam a síntese deste ácido ou de proteínas, não atuam especificamente sobre uma determinada fase do ciclo celular.	Bleomicina, daunorrubicina, actinomicina D.
Inibidores mitóticos	Pode paralisar a mitose na metáfase, devido à sua ação sobre a proteína tubulina, formadora dos microtúbulos que constituem o fuso espiralar, pelo qual migram os cromossomos. Deste modo, os cromossomos, durante a metáfase, ficam impedidos de migrar, ocorrendo à interrupção da divisão celular.	Vincristina, vimblastina, vindesina, Outros.

Fonte: BONASSA, MOTA, GATO 2012; INCA, 1993.

As principais drogas utilizadas no tratamento quimioterápico dos CCP são agentes alquilantes (cisplatina e carboplatina), taxanos (paclitaxel e docetaxel) e drogas antimetabólicas (5-fluorouracil e metotrexato), de maneira isolada ou combinada (FURY, PFISTER, 2011). Agentes antimetabólitos e agentes alquilantes causam uma maior incidência e severidade de MO. As úlceras surgem tipicamente duas semanas após o início da quimioterapia (BARASCH, PETERSON, 2003). A quimioterapia pode ser administrada de forma exclusiva ou concomitante à radioterapia. A radioquimioterapia, sempre que indicada, deve empregar preferencialmente esquema quimioterápico baseado em platina, em monoterapia ou associada com fluoropirimidina. (BRASIL, 2015).

2.3 Tratamento cirúrgico

O uso de cirurgia depende da ressecabilidade, localização do tumor e da viabilidade de abordagens que visem à preservação de órgãos (BOEHM et al., 2010). A cirurgia é indicada para tumores ressecáveis cujo objetivo primário é a obtenção de margens negativas (livres de células tumorais), porém alcançar tal objetivo pode ser impossível em alguns casos devido a infiltração de estruturas vitais como a artéria carótida (SESSIONS et al., 2000). A obtenção de margens negativas na cavidade oral e face podem levar a importantes disfunções em áreas como mastigação, deglutição e fala, afetando adversamente a qualidade de vida do paciente. Margens cirúrgicas positivas são associadas à redução da sobrevida (HAQUE et al., 2006). Desta maneira, radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas para os pacientes com carcinomas avançados de cabeça e pescoço. Diferente do tratamento cirúrgico, elas baseiam-se nas propriedades de destruir ou retardar a divisão das células com proliferação acelerada, uma das características das células tumorais (SIMÕES, CASTRO, CAZAL, 2011).

2.4 Mucosite Oral (MO)

O tratamento com radiação ionizante e a quimioterapia não são seletivos e atuam também em células saudáveis, o que o torna tóxico para o organismo (SALAZAR et al., 2008). As células da mucosa epitelial oral têm uma taxa mitótica relativamente alta, o que as torna um alvo comum e inadvertido para terapias de alto risco para o câncer. As barreiras da mucosa comprometidas representam um fator de risco para a morbidade em pacientes oncológicos (CARL, 1984, apud BARASCH, PETERSON, 2003).

A MO é o efeito colateral agudo mais importante da radioterapia na cavidade oral. Os principais sinais e sintomas incluem eritema, ardência, edema e sensibilidade a alimentos quentes ou ácidos, seguido por ulcerações dolorosas recobertas por exsudato fibrinoso (pseudomembrana) de coloração esbranquiçada ou opalescente. Pela consequente dificuldade de deglutir alimentos sólidos e, às vezes, líquidos, limitando a fala e a mastigação e expondo o paciente às infecções por microrganismos oportunistas, resultando na diminuição da qualidade de vida do paciente irradiado (KOSTLER et al., 2001).

A evolução da MO induzida por radiação depende da dose cumulativa (BENTZEN et al., 2001). O eritema, evidência precoce, geralmente começa com doses cumulativas de cerca de 10 Gy, em geral, no fim da primeira semana de tratamento. Os locais mais comuns para a mucosite são a mucosa jugal, borda lateral e ventre lingual, assoalho de boca e o palato mole. Uma vez que o desenvolvimento da úlcera atinge um pico com a dose de 30 Gy, as lesões

permanecem constantes até cerca de duas semanas após a conclusão do tratamento, momento em que ocorre cicatrização espontânea (TREISTER, SONIS, 2007).

A MO pode criar áreas ulceradas, além de dificultar a nutrição e facilitar a implantação de processos infecciosos secundários, locais ou sistêmicos, causados geralmente por microrganismos oportunistas, como leveduras e bastonetes Gram-negativos, que exacerbam a inflamação (JHAM et al., 2007). O crescimento bacteriano sobre lesões ulcerativas de MO pode ser um fator patogênico, uma vez que podem produzir substâncias que contribuem para a inflamação e podem causar sepse pela quebra da barreira mucosa (KHAN, WINGARD, 2001). A presença de MO aumenta, também, o risco de septicemia, uma vez que a ulceração oral fornece uma porta de entrada para microrganismos em pacientes imunossuprimidos (PICO et al., 1998).

Além disso, a MO grave pode exigir interrupção parcial ou completa da radioterapia antes da conclusão do regime planejado, aumentando o risco de proliferação das células tumorais e dificultando o controle do câncer (DORR et al., 2001). Segundo Sonis et al., (2001) o aumento da internação hospitalar foi o principal responsável pelos custos associados à MO e resultou em mais exames e procedimentos, visitas clínicas e prescrição de medicamentos.

2.5 Principais causas e agravamento da Mucosite Oral

A causa da MO resulta de uma série de eventos biológicos complexos combinados com a influência do hospedeiro, incluindo o ambiente microbiano. Sexo, idade, peso, presença de comorbidades e o estilo de vida são fatores do hospedeiro tradicionalmente ligados ao risco de ocorrência de MO. Estudos sobre os fatores genéticos e a resposta imune como fatores de risco estão ganhando mais atenção. Outro fator importante do hospedeiro é a microbiota que pode ser um modulador, colonizando as lesões ulcerativas e aumentando a sua gravidade (SONIS, 2013). No entanto, a relação exata entre espécies bacterianas específicas e as lesões de mucosite ulcerativa permanece obscura (NAPENAS et al., 2007).

A mucosite pode ser agravada por infecções fúngicas (*Candida albicans*), viróticas (herpes vírus simples) e bacterianas (bacilos Gram positivos e negativos) (WALSH, 2010). Alguns fatores devem ser avaliados em pacientes com infecções orais como, disfunções endócrinas, lesões em mucosas, higiene oral deficiente, tratamento prolongado com antimicrobianos e corticóides. Outro fator predisponente do paciente irradiado é a redução do fluxo salivar e alteração da qualidade da saliva (ROLIM, COSTA, RAMALHO, 2011).

2.6 Aspectos epidemiológicos, patobiológicos e clínicos da Mucosite Oral

A Mucosite oral acomete 40% dos pacientes que recebem quimioterapia, 75% para aqueles que recebem altas doses de quimioterapia e mais de 90% dos pacientes com CCP. A incidência de MO é maior em pacientes com tumores sólidos na cavidade oral, orofaringe e nasofaringe, em tratamento de radioquimioterapia concomitantes, que recebem dose de radiação acima de 50 Gy e aqueles que realizam quimioterapia mieloablativa (quimioterapia que destrói as células da medula óssea) para transplante de células hematopoiéticas (LALLA, SONIS, PETERSON, 2008).

O desenvolvimento da MO foi, por muitos anos, considerado como a consequência direta e inespecífica dos efeitos da radiação ou quimioterapia na rápida divisão das células basais do epitélio da mucosa. O paradigma sustentou que os agentes estomatotóxicos destruíam essas células por meio do processo de morte celular clonogênica. A morte clonogênica é a perda da capacidade de divisão celular, o que leva a uma interrupção da sequência normal de um epitélio renovador, consequentemente não são produzidas novas células e o tecido torna-se atrófico e, por causa do trauma funcional constante, aparece a ulceração. (TREISTER, SONIS, 2007).

A introdução do modelo de patobiologia da MO de Sonis e colaboradores (2004) ajudou significativamente o entendimento. As cinco etapas do modelo incluem iniciação/sinalização (resposta primária ao dano), amplificação das respostas de danos, ulceração e cicatrização. A colonização por bactérias, fungos e vírus ocorre principalmente na fase de ulceração e origina infecções secundárias (RAND et al., 1982). A iniciação é uma fase assintomática em que ocorrem danos diretos ao DNA das células basais do epitélio induzidos pela radioterapia e/ou quimioterapia e a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). Na sinalização, enzimas podem ser ativadas diretamente pela radio e/ou quimioterapia ou indiretamente pelos EROs formados na fase anterior, induzindo a apoptose das células. Na fase de amplificação ocorre uma série de ciclos retroalimentados, fator nuclear Kappa B (NF- κ B), ativado pela radiação e EROs, levando à produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ativando a produção de mais NF κ B e aumentando ainda mais a injúria celular, induzindo a produção exacerbada de citocinas inflamatórias. A fase ulcerativa caracteriza-se pela perda da integridade da mucosa, tornando-se porta de entrada para bactérias, fungos e vírus, acompanhada de sintomatologia dolorosa intensa. Na fase de cicatrização, sinais da matriz extracelular da submucosa conduzem a proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais, e restauração da integridade da mucosa (Figura 2) (SONIS et al., 2009). A

mucosite induzida por RT é dependente da dose, mas o processo inflamatório em geral regride após a cessação do tratamento, porém é necessário um acompanhamento por um tempo devido ao tecido que fica mais fino e a xerostomia que faz com que os tecidos bucais se machuquem com mais facilidade (SUN et al., 2010).

A mucosite oral induzida por quimioterapia induz lesões que em geral são limitadas a superfícies não queratinizadas, isto é, partes lateral e ventral da língua, mucosa bucal e palato mole (LALLA, PETERSON, 2005). As úlceras surgem dentro de duas semanas após o início da quimioterapia. Agentes antimetabólitos e agentes alquilantes causam uma maior incidência e severidade de MO (BARASCH, PETERSON, 2003). Na mucosite oral induzida por radiação, as lesões são limitadas aos tecidos no campo da radiação, com tecidos não queratinizados mais afetados. A gravidade clínica é diretamente proporcional à dose de radiação administrada (EPSTEIN et al., 2000). Santos et al., (2009) reforçam que independentemente da causa, as manifestações clínicas da MO são semelhantes devido a isso, o manejo, em relação ao tratamento, é baseado na gravidade das lesões, e não no tipo de tratamento antineoplásico.

FIGURA 2 – Patobiologia da Mucosite Oral



Fonte: Adaptado de Sonis et al. (Oral Oncology 45 (2009) 1015-1020)

2.7 Fatores de risco da Mucosite Oral

Pacientes com CCP e aqueles tratados com altas doses de quimioterapia mieloablativa (quimioterapia que destrói as células da medula óssea) fazem parte do grupo de alto risco de desenvolverem MO (SONIS et al., 2009). O risco está associado à terapia (tipo e dose) e ao paciente (idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), estado nutricional, composição da microbiota oral, condição de saúde bucal e higiene, função excretora salivar, contagem de neutrófilos) (SONIS et al., 2009; BARASCH, PETERSON, 2003). O tipo de tratamento e a dose podem ser fatores de risco predominantes na maioria das vezes. Assim, para um paciente com câncer de língua que está recebendo tratamento por quimiorradiação, a probabilidade de ocorrência de mucosite oral é próxima de 100%. Por outro lado, um paciente com câncer de hipofaringe, recebendo o mesmo tratamento, pode ter o risco reduzido para 50% porque os tecidos da cavidade oral não são primariamente incluídos no campo de radiação. Fatores genéticos podem desempenhar um papel dominante na determinação do risco. Os determinantes genéticos mais amplamente estudados são os genes associados ao metabolismo dos agentes químicos utilizados na quimioterapia (SONIS, 2009).

Enquanto alguns autores associam maior incidência de MO a pacientes mais velhos, devido a menor capacidade de cicatrização (DEVAJARU et al., 2009), outros defendem que pacientes mais jovens apresentam maior risco devido às altas taxas mitóticas no epitélio (PICO, et al., 1998). Todavia, é importante lembrar que a incidência da MO está relacionada ao tipo de terapia e dose utilizados, sendo assim, existem tumores mais associados a pacientes pediátricos e outros a adultos e a forma de tratamento vai variar de acordo com o tumor.

Alguns autores sugerem que a higiene bucal satisfatória pode, além de prevenir, acelerar a cicatrização de mucosite bucal e que a existência de doença periodontal crônica e prévia ao tratamento oncológico pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de MO (PICO et al., 1998; SURESH et al., 2010).

O papel do estado nutricional do paciente como fator de risco para MO, é controverso. McCarthy et al., (1998) não encontraram associação entre MO e o estado nutricional; já Raber-Durlacher (1991) afirmaram que a diminuição da massa corporal é preditor independente para MO. Também Langius et al., (2013) observaram que MO grau III foi mais frequente entre pacientes com IMC <25kg/m². No entanto, Casariego et al., (2015) não confirmaram este mesmo resultado em seu estudo.

Segundo SURESH et al., (2010) a taxa de leucócitos abaixo de 3.000/uL aumenta o risco de ocorrência de MO. A explicação seria que a contagem de neutrófilos reduzida, diminui a

capacidade de resposta inflamatória adequada para os efeitos citotóxicos na mucosa bucal. Contudo, alguns autores (PATUSSI et al., 2014; BUELTZINGSLOEWEN et al., 2006) correlacionam a MO como efeito indireto do tratamento antineoplásico, o que ocorre concomitante ao período de Nadir (período que representa as menores contagens das células do sangue). Sendo assim, são necessários mais estudos que avaliem se a mielossupressão é um fator de risco para mucosite oral ou se ambos são apenas efeitos colaterais do tratamento que ocorrem simultaneamente.

A variação na expressão de genes relacionados ao metabolismo de fármacos tem sido associada, por alguns autores, à variação na incidência de MO (MARTINS, WAGNER, LINDEN, 2013; LEE, MCLEOD, 2011). Schwab et al., (2016) encontraram associação significativa entre deficiência de Dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD), enzima responsável pelo metabolismo de alguns fármacos, como antineoplásico 5-Fluorouracil e o desenvolvimento de MO.

Existe uma potencial relação entre colonização microbiana, infecções agudas e aumento das injúrias à mucosa bucal (BARASCH, PETERSON, 2003). No entanto, estudos bem desenhados que incluam o cultivo bacteriano relacionando-os aos danos na mucosa são necessários. A condição dental, o desequilíbrio da microbiota, causada por acúmulo de biofilme ou problemas periodontais, o consumo de bebidas alcoólicas e o fumo, também são fatores que interferem na progressão da mucosite (SONIS et al., 2004).

2.8 Mudanças na microbiota bucal em pacientes irradiados

Segundo Macfarlane e Mason (1974) é amplamente aceito que a composição da microbiota bucal comensal é controlada por interações complexas entre os microrganismos, os tecidos do hospedeiro e atividade antimicrobiana da saliva. Para HU et al., (2013) se um desses fatores for fortemente alterado, pode-se esperar mudanças na microbiota e algumas manifestações de desequilíbrio na cavidade oral ocorrerá.

Embora tenha sido reconhecido há décadas que a composição da microbiota oral altera em resposta à quimioterapia mieloablativa, as mudanças também foram observadas em resposta à radiação. As alterações relacionadas à quimioterapia mieloablativa, estão, provavelmente, associadas ao estado imune do hospedeiro e aquelas relacionadas à radioterapia podem estar mais diretamente relacionadas ao ambiente bucal local (VANHOECKE et al., 2016).

Alterações qualitativas na saliva ocorrem em decorrência da radioterapia com diminuição da atividade das amilases, alterações na capacidade tampão e pH, com

consequente acidificação. Ocorrem também alterações dos diversos eletrólitos como cálcio, potássio, sódio e fosfato. A saliva também se torna mais viscosa e espessa. Desta forma, os indivíduos que foram irradiados são mais suscetíveis às lesões de cáries dentárias e infecções bucais fúngicas e bacterianas (HAVEMAN, HUBER, 2010).

A saliva é indispensável para a manutenção da homeostase no ambiente bucal, contém agentes antimicrobianos, glicoproteínas (lactoferrinas, lisozimas, histatinas), imunoglobulinas e eletrólitos, que favorecem a sua capacidade tampão (SALA, GARCIA, 2013). Hipossalivação é a diminuição efetiva da quantidade do fluxo salivar, enquanto que a xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, que pode ser consequência ou não da diminuição da função das glândulas salivares, com alterações na quantidade e /ou na qualidade da saliva (SHIBOSK et al., 2007). Os sinais clínicos que revelam um diagnóstico qualitativo podem ser a não acumulação de saliva, lábios secos, saliva mais esbranquiçada, espumosa, fibrosa e pegajosa; presença de candidíase oral, lesões de cárie dentária, ardor e sensação de areia nos dentes. O diagnóstico quantitativo é feito com análises sialométricas, com medições do fluxo salivar em repouso (COIMBRA, 2015).

O resultado da xerostomia pronunciada e, às vezes persistente, é a mudança na microbiota bucal, produzindo um aumento significativo de cocos acidogênicos em biofilme supragengival e elevação significativa nos níveis salivares de cocos cariogênicos, particularmente *Streptococcus* do grupo *mutans* (MECA et al., 2009). Este fenômeno é cumulativo e geralmente estabelecido após doses de 2.000 Gy de radiação, acompanhando a gravidade e persistência da xerostomia (SUN et al., 2010).

Quando a microbiota oral se encontra em disbiose (desequilíbrio entre os microrganismos benéficos e patogênicos) as ulcerações de MO podem ser mais dolorosas e prolongadas (LAHEIJ, SOET, 2014). De acordo com Vanhoecke et al., (2016) é possível observar mudanças significativas na composição e espessura da saliva, que, juntamente com um possível aumento da virulência desses microrganismos em pacientes imunocomprometidos, poderiam contribuir para a deterioração das condições da mucosa. Os estreptococos encontrados no ambiente bucal, como *Streptococcus anginosus*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. sanguinis* e *S. sobrinus* apresentam capacidade mucolítica pela produção de glicosidases e podem exacerbar a MO induzida por quimioterapia e radioterapia (OLCZAK- KOWALCZYK et al., 2012). As ulcerações associadas a MO também aumentam o risco de bacteremia, septicemia e infecção sistêmica por *Streptococcus viridans* (ELTING, BODEY, KEEFE, 1992, apud NAPENAS et al., 2007).

2.9 Mucosite Oral e Candidíase

As complicações orais que podem ocorrer em pacientes que recebem radioterapia são classificadas em agudas, estas incluem MO e candidíase; e crônicas, como cáries de radiação (CASTRO; FREDERICO, 2006). A cárie de radiação caracteriza-se pela rápida progressão e acometimento da região cervical da superfície dental. Esses efeitos colaterais provavelmente resultam da hipossalivação induzida por radiação e consequentes mudanças na população microbiana, com a seleção de uma microbiota potencialmente patogênica (TONG et al., 2003). Já para a ocorrência de candidíase oral, a presença, gravidade e persistência da xerostomia parecem ser os principais fatores associados. A alteração no fluxo salivar de pacientes irradiados facilita a colonização, permitindo o crescimento de populações de leveduras. Este fenômeno também é exacerbado pela acidificação do biofilme oral e a redução da capacidade tampão da saliva residual. A prevalência das populações de leveduras é diretamente relacionada à RT, envolvidas na gravidade de MO e infecções secundárias (HAVEMAN, HUBER, 2010).

Em pacientes neutropênicos, a candidíase bucal pode causar septicemia fúngica, sendo 60% dos casos de óbitos associados a infecções preexistentes. As lesões ulcerativas da mucosa ou o comprometimento do trato gastrointestinal podem ser fatores relacionados à infecção fúngica sistêmica (NEVILLE et al., 2015). A capacidade da levedura de adesão e disseminação nos tecidos do hospedeiro é definida como potencial de virulência. Os fatores de virulência são determinados geneticamente, porém expressos pelos microrganismos quando submetidos a determinadas condições (MIRANDA et al., 2009; TAMURA et al., 2007). Vários processos patológicos, fisiológicos ou traumáticos podem facilitar a colonização e posterior infecção do hospedeiro por *Candida*. O seu mecanismo de transmissão é essencialmente endógeno. Dentre estes, os mais comuns são imunossupressão por várias causas, neutropenia, desnutrição e quimioterapia antineoplásica (MALUCHE, SANTOS, 2008).

2.10 Papel dos microrganismos no desenvolvimento da Mucosite Oral

Napenas et al., (2007) realizaram uma revisão de literatura e examinaram o papel da microbiota bucal no desenvolvimento da MO durante a quimioterapia. Os autores afirmaram que os bastonetes Gram-negativos mais frequentemente encontrados foram da família *Enterobacteriaceae* e do gênero *Pseudomonas*. Os gêneros de bactérias Gram-positivas mais

comumente isolados foram *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Entre as Gram-negativas, os bastonetes entéricos da família *Enterobacteriaceae* foram implicados em quadros de mucosite grave (JARDIM-JÚNIOR et al., 2011). Em um estudo realizado por Sonalika et al., (2012) foram realizadas análises microbiológicas de amostras de saliva de pacientes com carcinoma de células escamosas (CCE) da cavidade oral submetidos a RT e de um grupo controle. A frequência de isolamento de bactérias anaeróbicas Gram negativas foi significativamente alta em pacientes com CCE em comparação com o grupo controle saudável, enquanto o gênero *Candida* foi observado com maior frequência durante o período de radiação. Os autores concluíram que o aumento específico na recuperação de *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida* podem contribuir para a exacerbação da gravidade da MO.

A MO é resultado principalmente do dano direto aos tecidos pela RT, mas os microrganismos são capazes de exacerbar a inflamação por meio da destruição enzimática da mucosa e regulação da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (JARDIM-JÚNIOR et al., 2017). Em pacientes imunocomprometidos, as lesões ulceradas que se desenvolvem na quarta fase da MO, podem constituir porta de entrada para patógenos oportunistas e contribuir para o desenvolvimento de sepse, sendo que a colonização microbiana aumenta a expressão de citosinas pró-inflamatórias, exacerbando os danos teciduais e os efeitos da MO (BARASCH, PETERSON, 2003).

Entre os principais fatores que corroboram para o desenvolvimento de infecções secundárias, durante e após a radioterapia, destacam-se os efeitos da radiação sobre as glândulas salivares, criando condições favoráveis para a implantação e proliferação de microrganismos bucais e exógenos, como os dos gêneros *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Enterobacter*, *Escherichia* e *Klebsiella* (JARDIM-JUNIOR et al., 2011; LEUNG, et al., 2001). Bacteremias causadas por *Klebsiella* podem ocorrer após uma complicação urinária, infecções do trato gastrointestinal ou respiratório e os seus principais fatores de risco são: uso de cateter venoso central, idade avançada, internação prolongada, internação em unidade de terapia intensiva, transplante de órgãos sólidos, doença hepática crônica, diálise renal e câncer (MEATHERALL et al., 2009; VINCENT, 2003). *Klebsiella pneumoniae* é identificada com frequência em usuários de próteses dentárias removíveis e isto pode ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de mucosite oral (PEREIRA et al., 2013).

Patógenos Gram-negativos, bem como os cocos dos gêneros *Enterococcus* e *Staphylococcus* são frequentemente envolvidos em infecções graves, por vezes refratárias ao tratamento com antimicrobianos, além de quadros de septicemia (VANHOECKE et al., 2016;

JARDIM-JÚNIOR et al., 2011). As bactérias Gram-negativas podem intensificar o processo inflamatório, bem como exacerbar ou promover a formação de úlceras através da liberação de endotoxinas, Lipopolissacarídeos (LPS), que interagem com os macrófagos e induzem a produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-6 e IL-1) (DONNELLY et al., 2003).

Vasconcelos et al., (2015) realizaram um estudo piloto com dez pacientes com CCP, amostras da saliva foram obtidas antes e no início da MO, utilizando método de cultura para análise quantitativa, observaram que houve um aumento de quatro vezes na contagem total de *Candida*. Os autores sugerem que uma colonização microbiana oportunista aumentada na saliva de pacientes imunocomprometidos possa contribuir para o desenvolvimento de mucosite oral em pacientes com câncer.

Osakabe et al., (2017) realizaram um estudo incluindo 19 pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT). Eles obtiveram amostras microbianas da cavidade oral durante cinco momentos diferentes: antes de iniciar o regime de preparo; no dia anterior ao HSCT (dia 1); e aos sete, 14 e 30 dias após o HSCT. As espécies microbianas foram identificadas usando um espectrômetro de massa. O número de pacientes com MO grave ocorreu inicialmente após HSCT e diminuiu posteriormente. Muitas espécies de *Streptococcus* foram identificadas antes do HSCT, mas estas diminuíram gradualmente e foram substituídas por *Staphylococcus* coagulase-negativa. Um aumento nas espécies de *Candida* após HSCT e a identificação de espécies de *Enterococcus* foram significativamente associados a MO.

Candida albicans parece ser o patógeno da cavidade oral mais significativo associado a RT. Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* foram observados como principais patógenos isolados do sangue de pacientes tratados com radioterapia (PANGHAL et al., 2012). Quase todos os equipamentos e materiais hospitalares, principalmente os com componentes líquidos, podem servir de reservatório para *Pseudomonas* (ABEGG, SILVA, 2011).

No estudo de Casariego et al., (2015) a colonização bacteriana foi encontrada em 28,6% dos pacientes, e os microrganismos isolados incluíram *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*., *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca* e *Agrobacterium radiobacter*. As leveduras foram recuperadas em 35,3% dos pacientes: 11 amostras corresponderam a *Candida albicans* e uma amostra a *Candida tropicalis*.

No estudo de Jardim-Júnior et al., (2011) as leveduras mais prevalentes em pacientes

submetidos à RT foram *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* e os gêneros bacterianos foram *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*.

Staphylococcus aureus é uma das espécies bacterianas mais virulentas do seu gênero, presente na pele e na nasofaringe de 15% dos pacientes saudáveis, sendo responsável por muitas infecções adquiridas em hospitais. A sua disseminação endógena é a mais corriqueira. No entanto, a disseminação exógena pode acontecer com a transferência de bactérias para uma pessoa vulnerável pelo contato direto ou através de fômites (MURRAY, ROSENTHAL, PFALLER; 2013). Embora faça parte da microbiota da maioria dos indivíduos, a espécie é considerada altamente patogênica, sendo mais recuperada em pessoas que trabalham em hospitais. Podem ser encontradas em diversos sítios anatômicos, as feridas cirúrgicas, as escaras e os locais de saída de dispositivos médicos, também podem ser colonizados (SILVA et al., 2012; RATTI, SOUSA, 2009). O estado de portador pode ser transitório, intermitente ou persistente durante meses ou anos. A partir do estabelecimento da colonização nasal, o indivíduo contamina as próprias mãos e passa a ser um carreador de bactérias (ARANTES et al., 2013).

2.11 Diagnóstico da Mucosite Oral

Para diagnosticar a presença de MO e avaliar a eficácia de uma intervenção, várias ferramentas de avaliação estão disponíveis. As mais comumente usadas são aquelas propostas pela *World Health Organization* (WHO) ou Organização Mundial da Saúde (OMS) e por outros órgãos e instituições internacionais: *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), *Radiation Therapy Oncology Group* (RTGO), *Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS), *Western Consortium for Cancer Nursing Research* (WCCNR). A escala mais utilizada nos estudos recentes é a preconizada pela OMS, apresentada no Quadro 7, e foi a utilizada no presente estudo (TROTTI et al., 2007).

QUADRO 7 – Graduação mucosite oral segundo a OMS

GRAU	DESCRIÇÃO
0	Ausência de sinais e sintomas
I	Presença de eritema e dor
II	Presença de úlceras, alimentação normal
III	Presença de úlceras, alimentação líquida
IV	Presença de úlceras e o paciente não consegue se alimentar

Fonte: Adaptado de Trotti et al., 2007.

2.12 Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral

Os tratamentos para MO são apenas sintomáticos e incluem: infusão de fatores de crescimento, vitamina E, uso de antimicrobianos, anti-inflamatórios, antioxidantes, uso de enxaguatórios bucais, anestésicos tópicos, crioterapia e a fotobiomodulação (laser de baixa intensidade) que tem efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e de biomodulação (PETERSON et al., 2010).

A palifermina é a uma intervenção aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA). O composto é um fator de crescimento dos queratinócitos humanos (KGF), produzido através de tecnologia de DNA recombinante em *Escherichia coli*. Em 15 de dezembro de 2004, nos Estados Unidos da América - EUA, a FDA aprovou esta proteína recombinante para diminuir a incidência e duração da MO grave em pacientes com neoplasias hematológicas que recebem altas doses de quimioterapia e terapia de radiação (NIH, 2013). Em modelos animais de quimioterapia, radioterapia, e de transplante de células troncos hematopoiéticas, a palifermina protegeu vários tipos de tecido epitelial (FARREL et al., apud SPIELBERGER et al., 2004).

Outro agente químico indicado é a amifostina, um agente citoprotetor desenvolvido para proteção das células saudáveis contra os efeitos citotóxicos da quimioterapia e radioterapia (SOUZA et al., 2002). WR-1065, metabólito ativo da amifostina, protege as células de danos citotóxicos dos Eros gerados pela RT e QT, ligando-se a nucleófilos (potencial doador de par de elétrons) altamente reativos e assim prevenindo que estes reajam com o DNA (SAAVEDRA et al., 2010). A amifostina foi aprovada pela FDA em 1997 para proteger as glândulas salivares dos danos provocados pelos radicais livres durante a irradiação, produz efeitos adversos como hipotensão e alterações gastrointestinais (LAW et al., 2007). Segundo a revisão da literatura realizado por Nicolatau-Galitis et al., (2013) as evidências foram insuficientes para suportar o uso de amifostina na prevenção e tratamento da mucosite oral.

Uma importante iniciativa na conduta clínica da MO é a definição de diretrizes práticas para o uso de agentes para prevenção e tratamento, realizada pelo Grupo de Estudo de Mucosite da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology* (MASCC / ISOO). Essas diretrizes são o resultado de uma revisão extensiva da literatura para o gerenciamento das lesões, onde de acordo com o nível de evidência encontrado, são classificados em 'recomendação' (níveis I e II de evidências), 'sugestão' (níveis III, IV e V de evidências) ou 'não foi possível orientação' (insuficiência de evidências).

Nível I obtido a partir de estudos múltiplos de meta-análise, nível II evidências obtidas de pelo menos um estudo experimental bem concebido e ensaios randomizados. Nível III evidências obtidas a partir de estudos bem concebidos e não randomizados, nível IV evidências obtidas a partir de estudos bem concebidos e não experimentais, tais como estudos comparativos e nível V evidências obtidas a partir de relatos de casos e exemplos clínicos. Recomenda-se 30 minutos de crioterapia para a prevenção de MO em pacientes que recebem quimioterapia de fluorouracil em bolus. A fotobiomodulação é indicada para a prevenção de MO em pacientes que efetuaram transplante de células-tronco hematopoiéticas. Bochechos com solução de benzidamina (anti-inflamatório não esteroide) estão indicados na prevenção de MO em pacientes com CCP, sem uso de quimioterapia associada e com doses de até 50 Gy. Há sugestão de fotobiomodulação em pacientes com CCP, submetidos à RT, sem quimioterapia concomitante, bochechos com solução de morfina a 0,2% para dor e a administração por via oral de suplementos de zinco para prevenção de MO. O zinco possui papel antioxidante, sendo importante em vários processos celulares, tais como a síntese de DNA, RNA-polimerase e transcriptase reversa (MEHDIPOUR et al.; 2011).

Existem dados conflitantes em relação os efeitos benéficos do uso sistêmico dos antimicrobianos no tratamento do desenvolvimento de MO, e, portanto, seu uso não é recomendado, de acordo com as diretrizes da MASCC/ISOO (LALLA et al., 2014; MIGLIORATI et al., 2013; NICOLATAU-GALITIS et al., 2013; PETERSON et al., 2013). Uma revisão sistemática da literatura avaliou o uso dos agentes antimicrobianos triclosan, eritromicina, claritromicina e azitromicina para a prevenção ou tratamento de MO secundária à terapia do câncer. No entanto, a evidência foi insuficiente para apoiar uma orientação a favor ou contra o uso desses agentes (SAUNDERS et al., 2013). O uso de clorexidina também foi amplamente avaliado, mas, novamente, não havia diretrizes possíveis para sua utilização como enxaguatório bucal na prevenção ou tratamento da MO, apesar da efetiva atividade antiplaca (MCGUIRE et al., 2013).

A geração de Eros nas fases iniciais da MO resulta em danos teciduais. Em acréscimo aos antioxidantes endógenos, os antioxidantes exógenos, como α -tocoferol (vitamina E), eliminam os radicais livres e podem, portanto, reduzir a incidência e gravidade da MO (URBAIN et al., 2012). Devido a informações conflitantes e/ou falta de evidências, a MASCC, não possui nenhuma orientação em relação ao uso de vitamina E (LALLA et al., 2014).

O bicarbonato de sódio cria um ambiente alcalino, interferindo no crescimento

bacteriano e na candidíase oral; não é um irritante e não modifica o pH da saliva, além do baixo custo (POROCK, NIKOLETTI, CAMERON, 2004).

A hipótese que explica o conceito de prevenção associada à crioterapia é a de que a substância gelada dentro da cavidade bucal causa vasoconstrição local, diminuindo o aporte sanguíneo ao tecido e, conseqüentemente, reduzindo a distribuição do quimioterápico para as células da mucosa (SCULLY, SONIS, DIZ, 2006).

A fotobiomodulação tem funções anti-inflamatórias e de analgesia, além de permitir a bioestimulação tecidual. Ocorre bioestimulação dos citocromos mitocondriais por ação da fotobiomodulação, como resultado, têm-se a produção de adenosina trifosfato (ATP), que atua favoravelmente elevando o metabolismo das células e favorecendo a cicatrização das lesões (SONIS, 1998). São lasers de baixa intensidade: He-Ne (hélio-neônio); As-Ga (arseniato de gálio) e AsGaAl (arseniato de gálio e alumínio) (GENOVESE, 2000). O emprego do fotobiomodulação tem cunho preventivo e curativo para tratamento das lesões de MO (SIMÕES et al., 2009). Os fótons oriundos da irradiação com o laser proporcionam efeitos celulares e teciduais de reparo, por meio do aumento da produção de energia celular (ATP), melhora da oxigenação, restabelecimento da microcirculação, redução do edema e liberação de fatores de crescimento (TROMBINI, 2012). As terapias de fotobiomodulação não são decorrentes de efeitos térmicos, mas sim de efeitos não térmicos (fotofísicos, fotoquímicos e fotobiológicos), constituindo-se num tratamento no qual a intensidade utilizada é baixa o bastante para que a temperatura do tecido tratado não ultrapasse 37,5 °C (RIBEIRO et al., 2011).

Embora tenha sido observado um aumento nos esforços para entender melhor a patogênese e descobrir intervenções mais adequadas, a mucosite oral ainda necessita de um tratamento efetivo. Assim como as campanhas e iniciativas para o diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço precisam ser melhoradas, aperfeiçoadas, desenvolvidas e trabalhadas no sentido de realizar o diagnóstico precoce, com a descoberta da doença em estágios iniciais, onde a chance de cura é maior.

3 JUSTIFICATIVA

A MO é um processo inflamatório resultado do tratamento por quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes com CCP. O processo expõe o paciente a infecções por microrganismos oportunistas, resultando na perda da qualidade de vida. O controle dos sintomas é necessário, pois um bom estado de saúde geral e uma boa nutrição interferem na saúde emocional do paciente e em seu sistema imune, tornando-o mais resistente a infecções e à própria neoplasia. Além disso, a MO grave pode exigir interrupção parcial ou completa da RT antes do regime de tratamento proposto ser completado, aumentando o risco de proliferação das células tumorais, dificultando o controle do câncer e tornando o tratamento mais oneroso devido às internações para suporte enteral ou parenteral. Pacientes com mucosite têm maior risco de desenvolver septicemia comparado aos que não apresentam a lesão. Há uma preocupação em se estudar os microrganismos oportunistas presentes nestas lesões para viabilizar o desenvolvimento de novas técnicas terapêuticas eficazes no tratamento. O conhecimento e identificação dos microrganismos que agravam as mucosites poderão assegurar um tratamento mais eficaz e específico, deixando-se de tratar de forma empírica as lesões. O tratamento baseado em evidências científicas, onde os agentes agressores são identificados, tem uma chance maior de sucesso. Considerando que se trata da qualidade de vida de um ser humano frente a um tratamento tão agressivo e doloroso e que passa por um momento de transtornos psíquico-emocionais todos os meios para tentar minimizar seu sofrimento devem ser estudados e avaliados.

Além disto, o presente trabalho justifica-se pela proposição de uma coleta sistemática de informações com variáveis relevantes, de acordo com a literatura. A avaliação da correlação positiva entre estas variáveis poderá contribuir para o entendimento e seleção de grupos mais predispostos à doença e, conseqüentemente, ao aparecimento de lesões de MO. O presente estudo poderá, também, direcionar campanhas preventivas e educativas, governamentais e nos diversos setores, voltadas a este público.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

Caracterizar aspectos epidemiológicos e comportamentais e os principais grupos microbianos isolados em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, na presença de Mucosite Oral, no Hospital do Câncer de Muriaé, em Muriaé – MG.

4.2 Objetivos Específicos:

- Conhecer o perfil sociodemográfico e os hábitos comportamentais e a história médica dos pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço e que apresentaram lesões de MO no Hospital do Câncer de Muriaé.
- Avaliar os hábitos de higiene bucal e levantar alguns dados odontológicos
- Levantar os dados da lesão e do tratamento oncológico.
- Conhecer os eventos adversos ocorridos com os pacientes durante a realização da radioterapia.
- Classificar e avaliar as características das lesões de mucosite oral.
- Identificar fenotipicamente microrganismos nas lesões de mucosite oral radioinduzida e avaliar o perfil de suscetibilidade a antimicrobianos dos mesmos.

5 METODOLOGIA

5.1 Abrangência da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Setor de Odontologia em parceria com o Setor de Radioterapia e o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Câncer de Muriaé (HCM), em Muriaé – MG. O HCM é referência no tratamento de pacientes oncológicos, credenciado junto ao Ministério da Saúde como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) desde 26 de novembro de 2002. Possui o certificado de Acreditado em Excelência, Nível III, pela Organização Nacional de Acreditação (ONA), além de ser hospital da Rede Sentinela da ANVISA. A Rede Sentinela funciona como observatório no âmbito dos serviços para o gerenciamento de riscos à saúde, em atuação conjunta e efetiva com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Os serviços que compõem a Rede notificam e monitoram eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária.

5.2 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer de Muriaé (ANEXO I) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 77980217.0.0000.5149). A autorização para inclusão foi obtida mediante assinatura dos pacientes ou responsáveis legais do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I). Os dados demográficos, clínicos e epidemiológicos foram registrados em questionário estruturado (APÊNDICE II).

5.3 População de estudo

A população de estudo foi composta por 22 pacientes com câncer primário na região de cabeça e pescoço que adentraram no serviço de Odontologia, após encaminhamento da RT, no período de 20 de dezembro de 2017 a 15 de julho de 2018. No HCM todos os pacientes que fazem RT são encaminhados pelos médicos radioterapeutas para uma avaliação odontológica antes do início da RT. Estes pacientes foram convidados a participar da pesquisa, independente da realização de cirurgia ou quimioterapia concomitante à radioterapia.

5.4 Desenho de estudo

O estudo foi do tipo observacional clínico. Após a assinatura do TCLE, foi aplicado questionário contendo informações do paciente e um exame clínico para avaliação das condições bucais. Foram realizadas três coletas dos espécimes utilizando *swab* esterilizado. Os *swabs* são recomendados pela literatura para coleta de secreções para cultivo de bactérias aeróbias em sítios como ouvido, nasofaringe, orofaringe e boca (ANVISA, 2013). Antes da coleta local, o paciente realizou um bochecho com soro fisiológico por aproximadamente um minuto, para remoção de detritos. Na primeira coleta, antes do início da RT, não havia lesões de MO, o *swab* foi passado na mucosa jugal numa área de 2x2 centímetros (cm), estando entre a região do triângulo retromolar e a comissura labial. O movimento foi do fundo para anterior e de cima para baixo.

Nas segundas e terceiras coletas, em presença de lesão MO, o *swab* foi passado sobre toda a superfície da mesma, sem ultrapassar os seus limites, o mais profundo que o paciente suportou, sem o uso de qualquer substância anestésica que comprometesse o resultado final da coleta. O movimento realizado também foi do fundo para anterior e de cima para baixo, passando o *swab* cinco vezes sobre a superfície da lesão. A segunda coleta foi realizada na vigésima sessão. O tempo foi estimado de acordo com Treister e Sonis (2007), que informam que as ulcerações são observadas a partir da dose de 30 Gy. O local da segunda coleta também foi a mucosa jugal, quando esta apresentou lesão ulcerativa de MO; quando isto não, a coleta ocorreu nas lesões maiores. A terceira coleta ocorreu no último dia de radioterapia. O local selecionado foi o mesmo da segunda coleta, quando este apresentou lesões de MO; quando não ocorreu, o local foi onde havia lesões ulcerativas. A pesquisa tentou padronizar o mesmo local de coleta para todos os pacientes, contudo isto não foi possível, pois a MO pode manifestar-se em qualquer região na boca e variar de paciente para paciente. Devido às condições gerais da saúde do paciente e da disponibilidade do consultório para realizar a coleta de amostras, houve uma flexibilidade no tempo estimado para as duas últimas coletas que ocorreram com intervalos de cinco dias para mais ou para menos. À exceção da paciente #22 submetida a RT paliativa, que devido à intercorrência médica, parou com a RT três dias antes do término e só retornou para uma nova coleta 12 dias após o mesmo.

A graduação das lesões foi realizada conforme a Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde: 0- ausência de sinais e sintomas, I - ardência, eritema; II - eritema, úlceras e alimentação sólida; III - confluência de úlceras e alimentação líquida; IV - alimentação via oral não é possível. Em todas as coletas foi aferido o peso, em quilogramas,

de todos os pacientes. A altura do paciente foi colhida na primeira consulta odontológica e utilizada para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).

5.5 Fase laboratorial

Após a coleta o *swab* contendo o espécime clínico foi colocado no meio de transporte de *Stuart*. Segundo a ANVISA (2013) deve-se evitar transportar *swab* em tubo seco estéril, pois o tempo de espera pode levar ao ressecamento excessivo do material e perda da viabilidade de alguns microrganismos, vale-se ressaltar que para a coleta de bactérias anaeróbias este não deve ser utilizado. As informações contendo o nome do paciente, a região de retirada do espécime clínico e horário da coleta foram devidamente preenchidas juntamente com o pedido de exame. A amostra foi encaminhada para o Laboratório de Análises Clínicas do HCM para realização de testes bioquímicos fisiológicos para identificação fenotípica dos microrganismos e determinação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos. O processamento da amostra ocorreu em cerca de quatro horas. No HCM todos os meios de cultura são comprados de laboratórios certificados pela ANVISA (ANEXO II). A cada nova compra é realizado controle de viabilidade dos meios com amostras de referência ATCC e também o controle de esterilidade. O perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos do HCM segue o protocolo do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2015; CLSI 2018). Após a análise das amostras, os microrganismos isolados foram armazenados e congelados a -80°C em criotubo *Tryptone Soy Broth* (TSB) com 15% de glicerol (PlastLabor Microbiologia, Rio de Janeiro).

No HCM a identificação fenotípica foi realizada pelo sistema de identificação automatizado Vitek $\text{\textcircled{R}}$ 2 Compact (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) utilizando-se os cartões específicos para identificação de leveduras YST 20 (Test Kit VTK 2; Biomérieux, Marcy l' Etoile, France), Gram negativos GN e o AST-N239 (Biomérieux, Marcy l' Etoile, France) e Gram positivos GP e AST-P585 (Biomérieux, Marcy l' Etoile, France). Para determinação da densidade ótica das amostras a serem analisadas pelo equipamento, foi utilizado *Kit* densiCHECK plus standards, número de Sku: 21255 (Biomérieux, Marcy l' Etoile, France).

5.5.1 Cultura de amostras para o isolamento de fungos leveduriformes

Os meios de cultura utilizados para isolamento de fungos foram Ágar Sabouraud Dextrose 2% com cloranfenicol (REF. 3041 REG. ANVISA/MS80035670010) (PlastLabor Microbiologia, Rio de Janeiro) e Ágar Mycosel (REF.: 3044 REG. ANVISA/MS80035670010) (PlastLabor Microbiologia, Rio de Janeiro) (ANVISA, 2004). Para cada paciente foram semeados dois tubos de Ágar Sabouraud e dois de Ágar Mycosel. Após o *swab* ser passado nos meios, um de cada meio foi incubado em estufa a 37°C e o outro permaneceu em temperatura ambiente. A leitura foi realizada em sete dias, e semanalmente por até 30 dias. As leveduras isoladas foram identificadas com os cartões YST 20 (Test Kit VTK 2; Biomerieux, Marcy I' Etoile, France).

A identificação de fungos filamentosos não foi realizada neste estudo.

5.5.2 Cultura para o isolamento de bactérias

Os espécimes clínicos foram semeados em Ágar MacConkey (PlastLabor Microbiologia, Rio de Janeiro) (REF.: 1030 REG. ANVISA/MS80035670009) e Ágar Chocolate com sangue de carneiro 5% (PlastLabor Microbiologia, Rio de Janeiro) (REF.: 1010 REG. ANVISA/MS80035670009). As placas de Ágar MacConkey contendo os inóculos foram incubadas a 37 °C e as de Ágar Chocolate foram colocadas na jarra de anaerobiose em microaerofilia, ambas foram lidas em 24h e avaliadas por até 48h. Foram selecionadas culturas puras e, quando ocorreu o crescimento abundante de três ou mais morfotipos impossibilitando o isolamento das mesmas, o resultado foi liberado "Cultura mista". Para os BGN, foram utilizados os cartões GN e o AST-N239 (Biomerieux, Marcy I' Etoile, France). Após cultura pura, foi realizada coloração de Gram para confirmar a inexistência de contaminação. Para identificação de Cocos Gram-positivos, foram utilizados os cartões GP e AST-P585 (Biomerieux, Marcy I' Etoile, France). Quando não foi possível a identificação pelo sistema Vitek, foi realizada identificação manual, por meio dos testes da catalase, coagulase, DNase e semeadura em meio bile esculina, dentre outros.

5.6 Fonte e critério de elegibilidade dos pacientes incluídos no estudo

O diagnóstico de Câncer de Cabeça e Pescoço foi realizado por meio de exames, biópsias e análise histopatológica para identificação do tipo e grau histológico. A biópsia em geral é realizada pelo médico especialista em cabeça e pescoço ou pelo cirurgião dentista, em lesões na cavidade bucal e a análise histopatológica é realizada pelo médico patologista.

O principal exame para detecção do tumor é a observação direta da lesão através da abertura da boca, usando abaixador de língua. Em tumores mais profundos, como os de laringe, hipofaringe e nasofaringe, é necessário o emprego do nasofibrolaringoscópio, aparelho que dispõe de uma fibra óptica dotada de uma luz intensa na extremidade, para permitir a visualização da cavidade nasal (nasofibroscopia), faringe e laringe (laringoscopia). Encontrada a lesão suspeita, a biópsia é obrigatória. Às vezes, são necessários exames auxiliares para chegar ao diagnóstico, como: ultrassonografia; radiografia panorâmica de mandíbula; tomografia computadorizada; ressonância nuclear magnética e tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT).

O grupo de estudo foi constituído por pacientes portadores de câncer primário de cabeça e pescoço diagnosticados por meio de biópsia, com o tratamento oncológico já estabelecido, neste caso a RT, podendo estar associado ou não à QT ou ressecção cirúrgica da lesão.

Foram considerados, os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Pacientes diagnosticados com câncer primário na região de cabeça e pescoço independentemente do tipo histológico da neoplasia. Devendo incluir a cavidade oral e /ou região cervicofacial direita ou cervicofacial esquerda ou supraclavicular;
- 2) Aqueles que estivessem para iniciar o regime de radioterapia associada ou não à quimioterapia ou à ressecção cirúrgica da lesão durante o período do estudo;
- 3) Paciente que não fizeram uso de antifúngicos duas semanas antes do início da radioterapia;
- 4). Paciente que não fizeram uso de antimicrobianos duas semanas antes do início da radioterapia (Zhu et al. (2017).
- 5). Estar na faixa etária de 18 a 90 anos;
- 6). Aqueles que não realizaram sessões de laserterapia de baixa intensidade antes do início da radioterapia.

Foram considerados critérios de exclusão:

- 1) Pacientes que apresentaram doença cardiovascular não controlada, doenças pulmonares graves, Diabetes Mellitus, doença renal ou hepática grave e doenças sistêmicas (imunológicas) com diagnóstico prévio ao tratamento antineoplásico (JARDIM-JÚNIOR et al., 2011);
- 2) Pacientes com debilidade motora e mental;
- 3) Pacientes que não puderam compreender a pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- 4) Pacientes com incapacidade de abertura bucal prévia ao tratamento radioterápico;
- 5) Pacientes que não conseguiam se alimentar por via oral antes do tratamento.

5.7 Questionário estruturado

O levantamento de dados de cada paciente foi realizado por meio de um questionário estruturado, partindo-se de perguntas básicas que serviram para coleta de informações sobre o paciente, a compreensão dos hábitos comportamentais, da história médica e do estado de saúde bucal do paciente. As referências utilizadas para confecção do questionário foram IBGE (2013), Greene e Vermillom (1964) e Borges (2015).

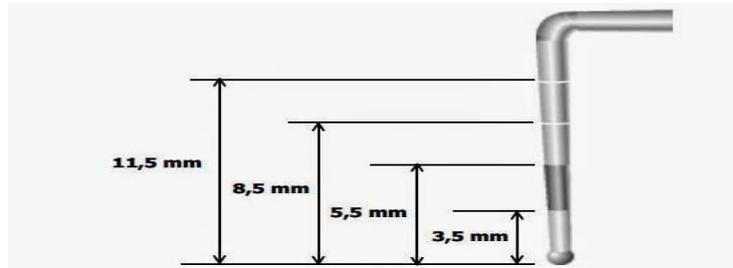
5.8 Exame clínico odontológico

O exame odontológico foi realizado por um examinador e um anotador/organizador para preenchimento de fichas. O exame clínico odontológico verificou a presença de dentes restaurados, ausentes, hígidos e/ou com a presença de lesões de cárie dentária.

A examinadora, que neste caso foi a pesquisadora, utilizou todo o equipamento de proteção individual (EPI) necessário, como luvas descartáveis, óculos de proteção, máscara, gorro e avental, assim como o anotador e o paciente utilizou óculos de proteção. Todo o instrumental clínico e o material de consumo (tais como gazes e algodão) utilizado durante o exame clínico foram devidamente esterilizados pelo método físico (autoclave). O espelho bucal, a sonda exploradora, sonda Índice Periodontal Comunitário - IPC (Figura 3) e o escavador de dentina foram os instrumentos de medida utilizados para o exame clínico. Os resultados do exame clínico bucal foram registrados na ficha de exame do participante. Todos

os resíduos gerados durante o exame e as demais consultas foram descartados de acordo com a legislação vigente (RDC 222, 2018).

FIGURA 3 - Sonda IPC



Fonte: Bassani e Lunardelli, 2006:71.

Para se obter uma padronização no uso de critérios de diagnóstico para as diversas doenças bucais, é fundamental que o examinador envolvido no estudo participe de um treinamento prévio. No presente estudo, não foi possível realizar a calibração intra-examinador, visto que o intervalo entre 7 a 14 dias para uma nova avaliação atrasaria o tratamento dos pacientes. Como a calibração seria realizada nos pacientes do HCM e devido à gravidade da doença, não teria como os pacientes aguardarem de 7 a 14 dias para uma nova avaliação sem que qualquer intervenção odontológica fosse realizada. Também não foi possível à avaliação inter-examinador, porque o hospital dispõe de apenas um consultório odontológico. Nos pacientes oncológicos o tratamento odontológico deve ser feito com agilidade, prezando pela qualidade da vida dos pacientes e pelo início, o mais breve possível de seu tratamento radioterápico.

5.8.1 Prevalência de doença cárie dentária

Foi registrado o número de dentes com lesões de cárie dentária. Entre os dentistas há uma grande variação sobre o diagnóstico final de um dente com cárie. Com o intuito de minimizar esse problema na pesquisa odontológica, é fundamental que o pesquisador determine primeiramente os critérios de diagnóstico de lesões de cárie. A OMS e outros órgãos oficiais de diferentes países determinaram que para ser caracterizada a presença de cárie tem que haver, sem dúvida, uma cavidade. No presente estudo, os critérios de diagnóstico de cárie foram considerados de acordo com aqueles determinados pela OMS:

“Coroa hígida: uma coroa é considerada hígida caso ela não apresente evidência de cáries clínicas, tratadas ou não. Os estágios de cáries que precedem a cavitação, bem como outras

condições semelhantes aos estágios precoces da cárie são excluídos, pois não podem ser confiavelmente diagnosticados. Assim, uma coroa com os seguintes defeitos, na ausência de outros critérios positivos, deveria ser codificada como hígida:

- manchas brancas ou porosas;
- manchas com alteração de coloração ou rugosidade que não sejam amolecidas ao toque por uma sonda IPC metálica;
- fôssulas ou fissuras pigmentadas no esmalte sem sinais visíveis de esmalte socavado, ou amolecimento do assoalho ou paredes detectáveis com a sonda IPC;
- áreas escuras, brilhantes, duras, pontilhadas de esmalte em um dente apresentando sinais de fluorose moderada a severa;
- lesões que, baseando-se em sua distribuição ou história clínica, ou não exame visual/tátil, parecem ser devidas à abrasão.

Coroa cariada: A cárie é considerada presente quando uma lesão em uma fôssula ou fissura, ou em uma superfície dentária lisa, tem uma cavidade inconfundível, esmalte socavado, ou um assoalho ou parede detectavelmente amolecido. Um dente com uma restauração provisória, ou que está selado, mas também cariado, também deveria ser incluído nesta categoria. Nos casos em que a coroa tenha sido destruída por cárie, e somente a raiz tenha restado, a cárie é considerada como tendo originado-se na coroa, e, portanto, somente classificaremos como cárie coronária. A sonda IPC deveria ser utilizada para confirmar as evidências visuais de cárie nas faces oclusal, vestibular e lingual. Quando houver qualquer dúvida, a carie deveria ser registrada como presente” (OMS, 1999:4)

5.9 Acesso ao prontuário do paciente

O prontuário médico do paciente foi acessado para coleta de dados sobre exames laboratoriais, como hemograma, que é um exame de rotina para pacientes que realizam quimioterapia e faz parte da conduta adotada pelo cirurgião dentista para procedimentos invasivos em pacientes com CCP no HCM. Foram acessados também, dados sobre a história clínica da doença, tipo de quimioterápico utilizado, dose de radiação, procedimentos realizados no paciente, como cirurgias e demais informações relevantes, contidas no prontuário médico e que foram necessárias para o desenvolvimento da pesquisa.

5.10 Análises Estatísticas

Os dados foram lançados em planilhas do programa *Microsoft Office Excel* versão 365® e foram realizadas análises descritivas como média, desvio padrão e frequência (absoluta e relativa). A intensidade e a direção da correlação entre as variáveis quantitativas (discretas e contínuas) foram avaliadas por meio do Coeficiente de Correlação de Pearson (r), cujos valores podem ser interpretados de acordo com a Figura 4 (Cohen, 1988). Também foi avaliado o nível de significância estatística (p), sendo considerados significantes os valores de $p \leq 0,05$. O *software* utilizado foi o Stata, versão 12.0 (STATA Corp., TX, USA).

FIGURA 4 - Coeficiente de Correlação de Pearson

<i>Coefficient Value</i>	<i>Strength of Association</i>
$0.1 < r < .3$	<i>Small correlation</i>
$0.3 < r < .5$	<i>Medium/moderate correlation</i>
$ r > .5$	<i>Large/strong correlation</i>

Fonte: Cohen, 1988.

6 RESULTADOS

6.1. Dados sociodemográficos

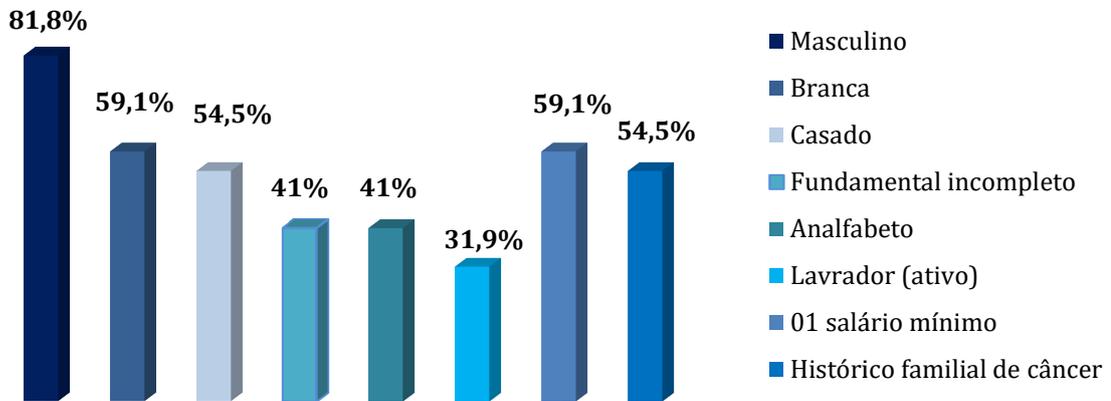
A Tabela 1 e o Gráfico 1 apresentam os dados sociodemográficos da amostra estudada, constituída de 22 pacientes, a maioria homens (81,8%), com média de idade de 58 anos (± 13); 59,1% se autodeclararam brancos, 27,3% pardos e 13,6% negros; 54,5% eram casados e o nível de escolaridade foi igual para analfabetos e ensino fundamental incompleto (41%) e a ocupação prevalente foi a de lavrador ativo (31,9%). A renda predominante foi de um salário mínimo (R\$954,00). Foi observado histórico familiar de câncer em 54,5% da amostra estudada. Quanto ao histórico familiar de câncer o estudo baseou-se nas orientações dos Registros Hospitalares de Câncer (RHCs), criado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) cujo objetivo é reunir todos os dados de pacientes com diagnóstico da doença. Para este quesito, devem-se considerar exclusivamente os parentes consanguíneos, ascendentes ou colaterais até segunda geração, ou seja: pais, avós, tios e irmãos (INCA 2000). Na presente pesquisa o paciente #4 relatou primo com câncer de testículo, porém pelas orientações do RHC, esta última informação não entrou nos dados.

TABELA 1 – Dados sociodemográficos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG

Dados Sociodemográficos		n^a	%
Sexo	M	18	81,8
	F	4	18,2
Idade Média (anos)	58,1 (\pm 12,7) ¹		
Raça/Cor	Branca	13	59,1
	Parda	6	27,3
	Negra	3	13,6
Estado Civil	Casado	12	54,5
	Solteiro	4	18,2
	Viúvo	3	13,7
	União estável	2	9,1
	Divorciado	1	4,5
Ocupação	Lavrador ativo	7	31,9
	Lavrador aposentado	5	22,7
	Aposentado outras profissões	3	13,7
	Pintor	2	9,1
	Servente de pedreiro	2	9,1
	Pedreiro	1	4,5
	Auxiliar de serviços gerais	1	4,5
	Pedagoga	1	4,5
Escolaridade	Analfabeto	9	41
	Ensino Fundamental Incompleto	9	41
	Ensino Fundamental Completo	1	4,5
	Ensino Médio incompleto	1	4,5
	Ensino Médio Completo	1	4,5
	Superior completo	1	4,5
Renda	01 salário mínimo	13	59,1
	Sem renda	5	22,7
	01 a 05 salários mínimos	4	18,2
Histórico Familiar de Câncer	Sim	12	54,5
	Não	2	9,1
	Sem informação	8	36,4

¹ Desvio padrão; n^a: número de pacientes; M: masculino; F: feminino

GRÁFICO 1 – Dados sociodemográficos contendo a proporção das principais características dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG



6.2 Dados sobre história médica e hábitos comportamentais

A alergia pregressa foi observada em 13,7% dos pacientes, sendo relacionadas a contraste iodado, tramal (cloridrato de tramadol) e buscopan (butilbrometo de escopolamina). A hipertensão arterial foi a comorbidade mais predominante (50%). O gráfico 2, mostra que o paciente #13 relatou ter, além da comorbidade mais frequente, também gastrite e herpes simples. Essas duas últimas comorbidades foram relatadas por 27,3% e 31,8 % (gastrite e herpes labial, respectivamente) dos pacientes da amostra estudada. A Tabela 2 mostra as medicações mencionadas como as mais utilizadas cujo percentual foi anti-hipertensivos (40,9%), analgésicos opióides (27,3%) e antiulcerosos (22,7%). A média do índice de massa Corporal (IMC) é apresentada na Tabela 3 e observou-se que diminuiu ao longo das coletas: primeira coleta IMC: 23,21 kg/m (\pm 4,42), segunda coleta IMC: 21,14 kg/m (\pm 3,02), terceira coleta IMC: 20,22 kg/m (\pm 3,05). A perda de peso antes do início do tratamento radioterápico foi relatada por 68,2% dos participantes, sendo a média de 8,4 Kg (\pm 7,03). Na coleta 03 (ao final da RT), a média do IMC foi calculada apenas para 16 pacientes, pois cinco realizaram RT paliativa (apenas 15 dias). Os pacientes submetidos a RT paliativa realizaram duas coletas, uma antes da RT e a segunda no último dia, esta entrou no cálculo da coleta dois, visto que a média de tempo eram próximas (RT paliativa 15 dias e a coleta 02 aproximadamente 20 dias de RT). Na paciente #25 não foi possível aferir o peso e posteriormente realizar o cálculo do IMC na coleta 03, pois se encontrava muito debilitada, internada, recebendo medicação intravenosa. Os valores de IMC dos pacientes que passaram pelas três coletas encontram-se no Gráfico 3. O coeficiente de Correlação de Pearson mostrou

que houve uma forte correlação positiva entre os valores aferidos de IMC, sendo estatisticamente significativo o IMC da primeira coleta em relação ao da segunda ($r = 0,83$ e $p < 0,01$) e o da segunda, em relação ao da terceira ($r = 0,93$ e $p < 0,01$). Valores de $r > 0,5$ demonstram uma forte correlação entre as variáveis (Figura 3). (ANEXO III). Em relação às medicações em uso 40,9% relataram fazer uso de anti-hipertensivos. Há uma discrepância entre o número de pacientes que declararam ser hipertensos e o número de pacientes que tomavam anti-hipertensivos, pois alguns mesmo declarando terem o problema de saúde não faziam uso da medicação. O gráfico 4 mostra os hábitos comportamentais. Na tabela 4 pode ser observado que 13,7% dos pacientes declararam ser tabagistas, 86,3 % ex-tabagistas, 13,7% nunca fumaram. A média para o início do tabagismo e duração do vício foi respectivamente 12,8 anos ($\pm 4,11$) e 35,7 anos ($\pm 20,11$). O cigarro industrializado foi o mais consumido 57,9%. Todos os participantes da pesquisa declararam não serem etilistas, 90,9% ex-etilistas e 9,1% nunca consumiram bebida alcoólica. A média para início do etilismo, duração do vício foram respectivamente 15,9 anos ($\pm 4,11$) e 30,8 anos ($\pm 10,5$). A cachaça foi a bebida mais consumida 85%. Entre os pacientes que relataram hábito de tabagismo e etilismo, 95% realizaram de forma concomitante, o paciente #12 relatou apenas etilismo.

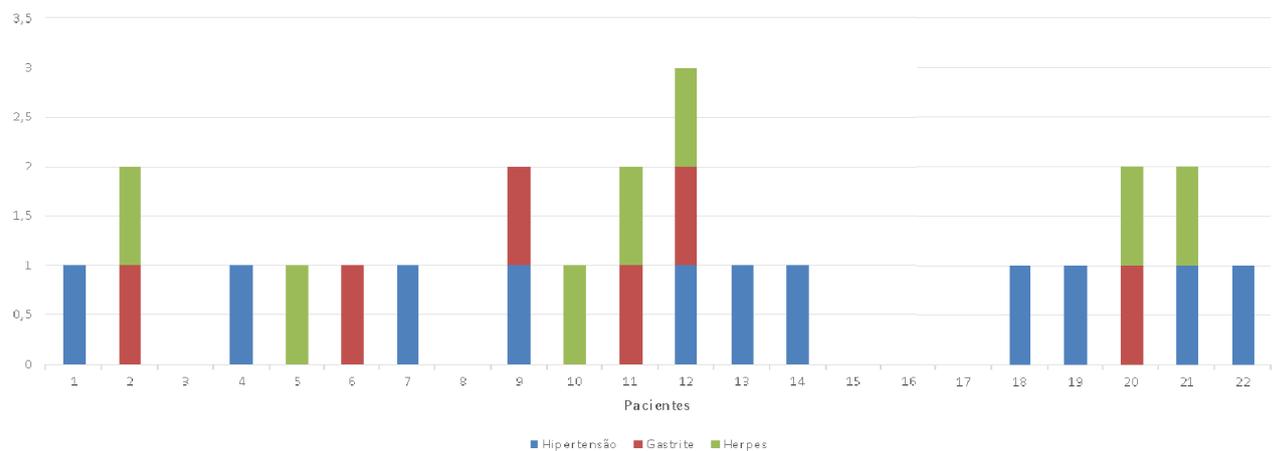
TABELA 2- História médica dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG

História Médica		n ^a	%
Alergia Pgressa	Sim	3	13,7
	Não	19	86,3
Medicações em uso		n^a	%
Anti-hipertensivos		9	40,9
Analgésicos opióides		6	27,3
Antiulcerosos		5	22,7
Analgésicos não opióides		4	18,2
Anticoagulantes		2	9,1
Ansiolíticos		2	9,1
Antianêmicos		2	9,1
Antipsicóticos		1	4,5
Laxantes		1	4,5
Antidepressivos		1	4,5
Antieméticos		1	4,5
Doenças Pgressas		n^a	%
Hipertensão arterial	Sim	11	50
	Não	11	50
Gastrite	Sim	6	27,3

Herpes labial	Não	16	72,7
	Sim	7	31,8
	Não	15	68,2

n^a: número de pacientes.

GRÁFICO 2 - Presença das principais comorbidades relatadas pelos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG



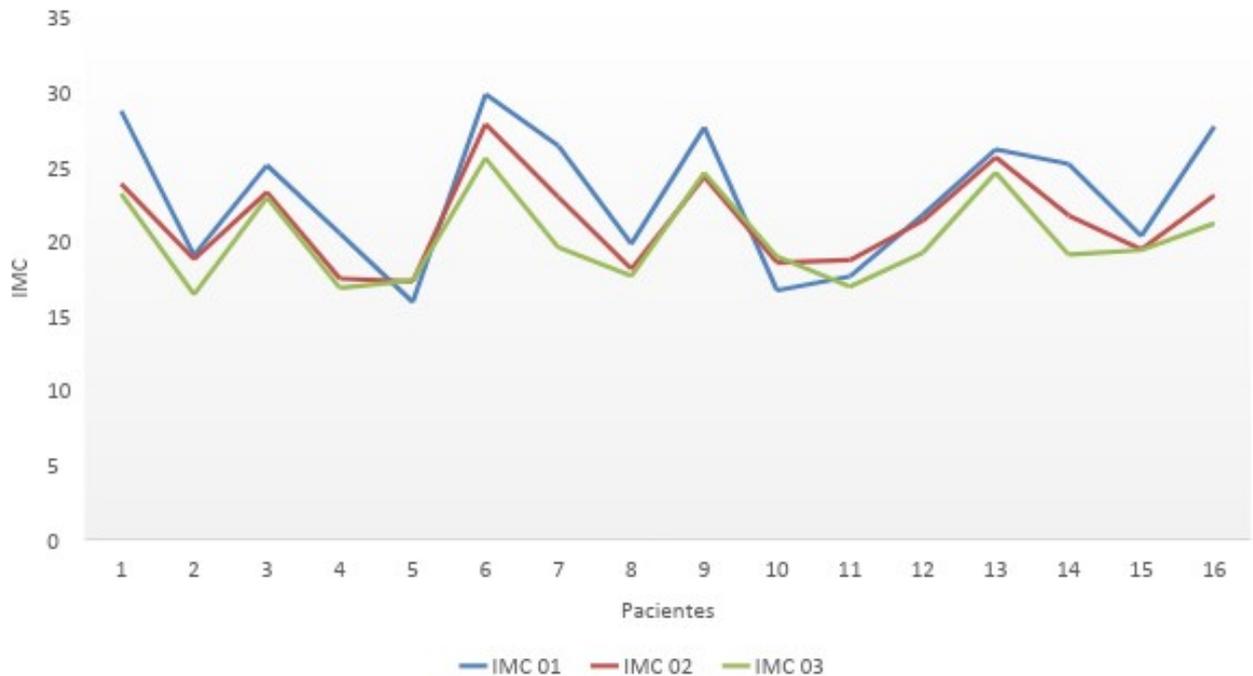
Legenda: 1: paciente 2; 2: paciente 3; 4: paciente 5; 5: paciente 6; 6: paciente 7; 7: paciente 8; 8: paciente 9; 9: paciente 10; 10: paciente 11; 11: paciente 12; 12: paciente 13; 13: paciente 15; 14: paciente 16; 15: paciente 17; 16: paciente 18; 17: paciente 19; 18: paciente 21; 19: paciente 22; 20: paciente 23; 21: paciente 25; 22: paciente 26.

TABELA 3 – Dados do estado nutricional dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG.

Estado Nutricional		n ^a	%
IMC - Coleta 1		23,21 (± 4,42) ¹	
IMC - Coleta 2		21,14 (± 3,02) ¹	
IMC - Coleta 3		20,22 (± 3,05) ¹	
Perda de peso	Sim	15	68,2
	Não	7	31,8
Peso perdido		8,4 (± 7,03) ¹	

¹ Desvio padrão; n^a: número de pacientes.

GRÁFICO 3 – Valores dos Índices de Massa Corporal nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando as três coletas.



Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; 1: paciente 2; 2: paciente 3; 3: paciente 4; 4: paciente 5; 5: paciente 6; 6: paciente 7; 7: paciente 8; 8: paciente 9; 9: paciente 13; 10: paciente 15; 11: paciente 16; 12: paciente 17; 13: paciente 18; 14: paciente 19; 15: paciente 21; 16: paciente 23.

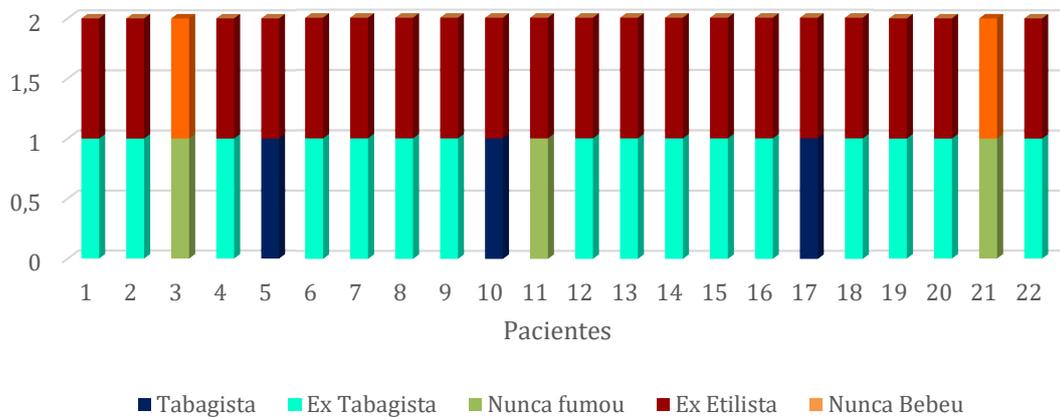
TABELA 4 – Dados de hábitos comportamentais dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG

Hábitos comportamentais	n ^a	%	
Tabagistas	Sim	3	13,7
	Não	19	86,3
Ex-Tabagistas	Sim	16	72,7
	Não	3	13,7
Nunca fumaram		3	13,7
Duração do vício		35,7 (± 20,1) ¹	
Idade de início		12,8 (± 4,1) ¹	
Número de cigarros por dia		18,7 (±10,3) ¹	
Tipo de cigarro	Industrializado	11	57,9
	Fumo de rolo	8	42,1
Etilistas	Não	22	100
Ex- etilistas	Sim	20	90,9
Nunca beberam		2	9,1
Duração do vício		30,8 (±10,5) ¹	
Idade de início		15,9 (± 4,1) ¹	

	Destilada	17	85
Tipo de bebida	Fermentada	3	15
Tabagismo e Etilismo	Sim	19	95
	Não	1	5

¹ Desvio padrão; n^o: número de pacientes.

GRÁFICO 4 – Dados de tabagismo e etilismo dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG



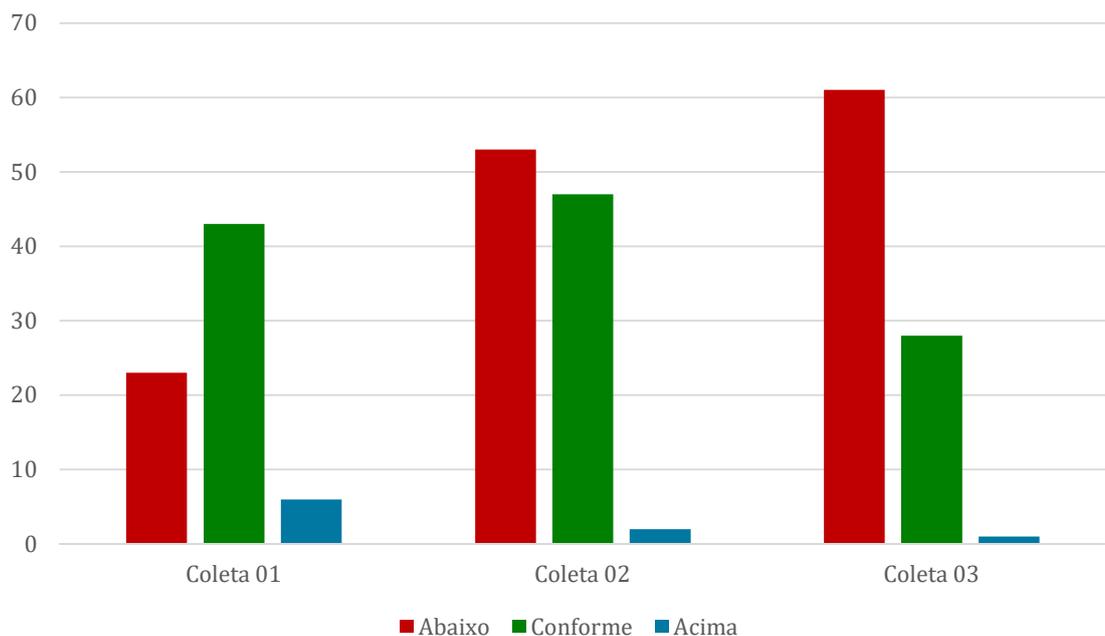
Legenda: 1: paciente 2; 2: paciente 3; 4: paciente 5; 5: paciente 6; 6: paciente 7; 7: paciente 8; 8: paciente 9; 9: paciente 10; 10: paciente 11; 11: paciente 12; 12: paciente 13; 13: paciente 15; 14: paciente 16; 15: paciente 17; 16: paciente 18; 17: paciente 19; 18: paciente 21; 19: paciente 22; 20: paciente 23; 21: paciente 25; 22: paciente 26.

Devido ao estado geral clínico e psicológico dos pacientes, não foram solicitados hemogramas para a realização da pesquisa durante as coletas. Foram utilizados os resultados anteriores solicitados pelos médicos responsáveis pelos pacientes por motivos diversos e eventualmente pelo cirurgião dentista quando foi necessário para realização de procedimentos invasivos, como extração. Por esta razão, não houve um padrão nas datas de realização. Em decorrência das alterações de valores decorrentes do tratamento quimioterápico (período de Nadir: menor valor de contagem das células do sangue), os dados não foram trabalhados estatisticamente. O período de Nadir pode variar entre 7 e 21 dias, para cisplatina e fluorouracila, quimioterápicos utilizados pelos pacientes da pesquisa (BONASSA, MOTA, GATO, 2012). Alguns pacientes não possuíam exames de sangue próximos às coletas. Uma tabela com os resultados dos hemogramas na coleta 01, 02 e 03 e os valores de referência de acordo com o laboratório de análises clínicas do Hospital do Câncer de Muriaé, onde os exames foram realizados, encontram-se no ANEXO IV. Os pacientes #1, 14, 20 e 24 não se

encontram na pesquisa devido às intercorrências: desistência do tratamento, óbito e critérios de exclusão.

O gráfico 5 mostra o perfil de conformidade com os valores de referência adotados, em relação às três coletas realizadas. As células sanguíneas avaliadas foram hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, neutrófilos e plaquetas (ANEXO IV). Foi possível observar um aumento do número de resultados abaixo dos valores de referência ao longo do tratamento.

GRÁFICO 5 – Perfil de conformidade com os valores de referência dos hemogramas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, ao longo das três coletas realizadas.



6.3 Hábitos higiene bucal e dados odontológicos

Todos os pacientes afirmaram ter passado por uma consulta odontológica em algum período de tempo anterior à consulta realizada no hospital, no entanto este período não foi mensurado. Afirmaram também que escovavam os dentes ou higienizavam a boca e que não faziam uso de antisséptico bucal (90,9%). A média do número de dentes na boca foi de oito (± 10). A amostra de pacientes com dentes foi de 59,1% e 40,9% eram desdentados totais (Gráfico 6). Dos pacientes desdentados 33,3% usavam prótese total (PT) superior, 33,3%

usavam PT superior e inferior. Dos pacientes com dentes apenas 23,1% faziam uso de fio dental, 23,1% faziam uso de prótese parcial removível (PPR) superior, 23,1% apresentavam lesões cariosas e 38,5% restaurações de amálgama e resina (Tabela 5). Não foi possível avaliar o índice de higiene oral do paciente (IHOS). O Índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS) é um instrumento de medida utilizado em todo o mundo (BORGES, 2015; GREENE, VERMILLION, 1964). O índice mensura a presença de placa bacteriana/ biofilme e de cálculo dentário na superfície vestibular do incisivo central superior direito, do incisivo central inferior esquerdo, dos primeiros molares superiores (dentes 11, 31, 16, 26) e na superfície lingual dos dois primeiros molares inferiores (dentes 36 e 46). Os elementos devem estar completamente erupcionados, sendo excluídas as coroas totais. Caso um desses dentes esteja ausente, é substituído pelo adjacente. De acordo com a presença de placa ou cálculo na superfície dentária é dado um código de 0 a 3, sendo 0 inexistência e 3 mais de 2/3 de placa ou cálculo recobrando a superfície do dente. O IHOS é calculado pela soma dos códigos do total de placa e de cálculo dentário dividido pelo número de dentes examinados. A descrição do resultado é: 0 a 1,2 satisfatória; 1,3 a 3 regular e de 3,1 a 6 deficiente. No presente estudo não foi possível a avaliação da higiene oral dos pacientes, uma vez que 40,9% eram desdentados e 84,6% dos pacientes com dentes não possuíam molares, incisivos ou molares e incisivos. Apenas dois pacientes possuíam condições de realizar IHOs, porém em um deles (paciente #3) não foi possível avaliar devido à presença de aparelho ortodôntico. Apenas em um paciente (paciente #4), o IHOS foi mensurado e considerado satisfatório (0,33).

GRÁFICO 6 - Dados contendo a proporção das principais características odontológicas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé

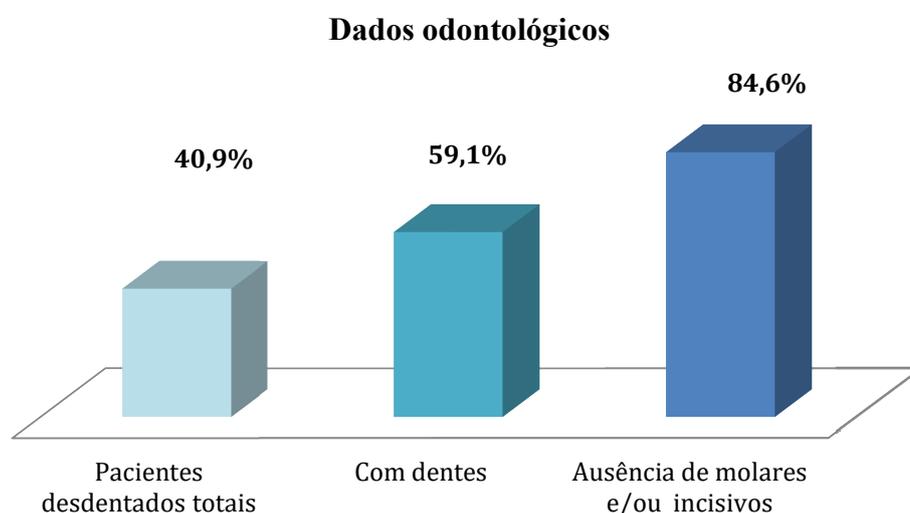


TABELA 5 – Dados de hábitos e das condições bucais encontradas nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG

Hábitos e dados odontológicos		n ^a	%
Pacientes desdentados totais	Sim	9	40,9
	Não	13	59,1
Uso fio dental	Sim	3	23,1
	Não	10	76,9
Uso de antisséptico bucal	Sim	2	9,1
	Não	20	90,9
Uso de PT superior	Sim	3	33,3
	Não	6	66,6
Uso de PT superior e inferior	Sim	3	33,3
	Não	6	66,6
Uso de PPR superior	Sim	3	23,1
	Não	10	76,9
Número de dentes na boca		8,1(± 9,9) ¹	
Presença de lesões cariosas	Sim	3	23,1
	Não	10	76,9
Presença de restaurações	Sim	5	38,5
	Não	8	61,5

¹ Desvio padrão; n^a: número de pacientes.

A Correlação de Pearson mostrou que, na amostra estudada, houve uma forte correlação negativa entre o número de dentes e a idade ($r = -0,62$ e $p < 0,01$), sugerindo que com o aumento da idade houve uma diminuição do número de dentes (Anexo III).

6.4 Dados da doença e do tratamento oncológico

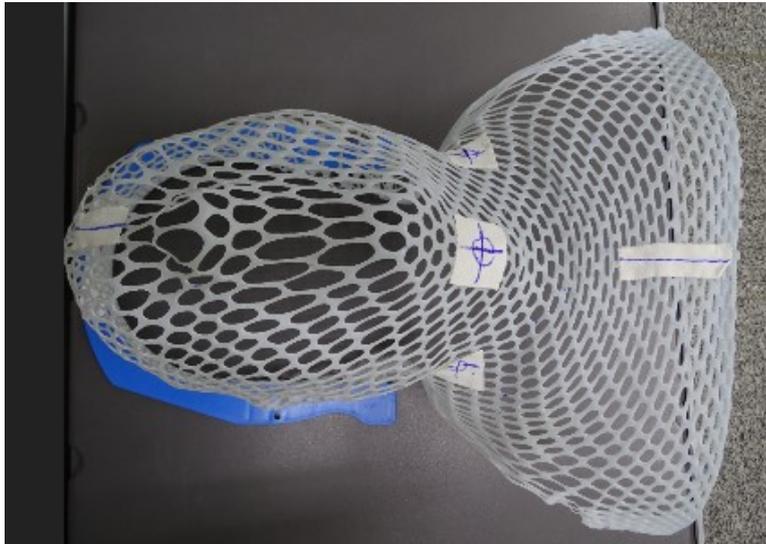
O aparelho de radioterapia do HCM é um acelerador linear de feixe de fótons. Todos os pacientes da pesquisa realizaram radioterapia externa conformal 3D, onde as radiações são aplicadas por meio de aparelhos que ficam a certa distância do paciente (Figura 5). Os pacientes utilizaram uma máscara para imobilização e deviam ficar sem camisa para que a máscara estivesse sempre ajustada. A utilização de uma camisa mais grossa ou mais fina poderia influenciar no ajuste da máscara ao corpo. A máscara era personalizada, feita para cada paciente (Figura 6). O aparelho de RT passou por manutenções ao longo da pesquisa e, nestes dias, os pacientes não puderam ser tratados (23/05/2018 - tarde; 24/05/18 e 26/07/2018 dia todo). O aparelho também teve problemas técnicos e ficou sem funcionar nos dias 23 e 24 de abril 2018.

FIGURA 5 – Imagem de paciente com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG no aparelho de radioterapia



Fonte: Acervo da pesquisa

FIGURA 6 – Imagem da máscara individualizada utilizada pelos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG, durante a RT



Fonte: Acervo da pesquisa

A RT paliativa foi realizada em 22,7% dos pacientes e a RT com dose curativa (acima de 50 Gy) em 77,3%. Dois pacientes (#25 e #19) que receberam dose curativa não completaram o tempo planejado para o tratamento. Devido a intercorrências e idade avançada (81 anos), a paciente #25 finalizou a RT cinco dias antes do planejado e o paciente #19 realizou apenas 25 sessões em decorrência da necessidade de uma nova avaliação médica para averiguar a continuidade do tratamento devido ao tamanho do tumor. Uma terceira paciente (#

22) que realizou RT paliativa parou com o tratamento três dias antes do planejado, devido a intercorrências e à idade avançada (82 anos no prontuário e documento de identificação - porém relatou idade de 90 anos).

O carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermóide foi predominante 95,5%, assim como o grau histopatológico 2 (68,3%), T4 (45,4%), N2 (50%), metástase ausente (77,2%) e estadiamento IVA (45,4%). O sítio mais prevalente foi a orofaringe (40,9%). A cirurgia prévia foi realizada em 31,8%. A modalidade terapêutica mais utilizada foi quimioterapia e radioterapia concomitantes (59,1%), seguida de RT e QT adjuvantes (22,7%), ou seja, QT e RT após tratamento principal que foi a cirurgia; 13,7% realizaram apenas RT e 4,5% cirurgia e RT. Metade dos pacientes (50%) receberam como dose total de radiação 70,2 Gy e realizaram 39 sessões, seguidos de dose total 63 Gy e 35 sessões (27,3%); 77,3% receberam dose curativa (> 50 Gy) e 22,7 % dose paliativa.

No presente estudo foram utilizados dois protocolos para RT concomitante com QT. A dose, concentração do quimioterápico variou principalmente de acordo com a idade, tipo de tumor e estado de saúde geral do paciente. Foram utilizados cisplatina em geral 50 mg IV + RT (77,8%) e protocolo quimioterápico AL SARRAF – composto por: Cisplatina (D1) e 5-Fluorouracil IV infusão contínua D1- D4 + RT (22,2%) (SBOC, 2012) (Gráfico 7). Os dados relacionados à doença e ao tratamento encontram-se respectivamente nas tabelas 6 e 7.

GRÁFICO 7 - Dados contendo a proporção das principais características da doença e do tratamento em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé-MG

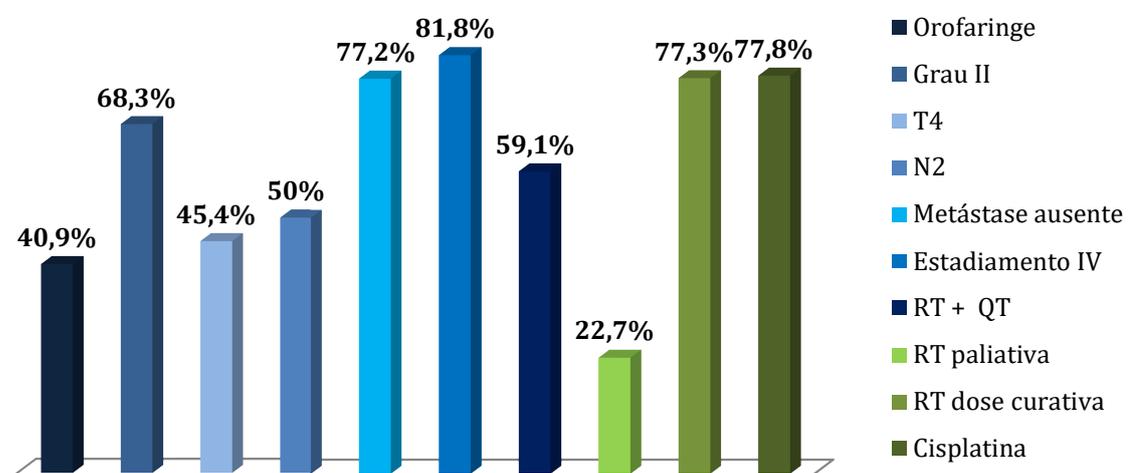


TABELA 6 - Dados da doença dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG

	Dados do Tumor	n ^a	%
Sítio	Orofaringe	9	40,9
	Laringe	4	18,2
	Nasofaringe	2	9,1
	Hipofaringe	2	9,1
	Boca	2	9,1
	Língua	2	9,1
	Assoalho de boca	1	4,5
	Grau	2	15
3		4	18,2
1		1	4,5
4		1	4,5
Tamanho do tumor	T4	10	45,4
	T3	8	36,4
	T2	4	18,2
Linfonodos	N2	11	50
	N3	5	22,7
	N0	3	13,7
	N1	2	9,1
	Nx	1	4,5
Metástase	Ausente	17	77,2
	Mx	2	9,1
	Sem informação	3	13,7
Estadiamento	IV A	10	45,4
	IV B	8	36,4
	III	3	13,7
	II	1	4,5

n^a: Número de pacientes; Mx: termo médico que significa "não pode ser avaliada".

TABELA 7 - Dados do tratamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG

	Tratamento	n ^a	%
Cirurgia prévia	Sim	7	31,8
	Não	15	68,2
Modalidade terapêutica	RT + QT	13	59,1
	Cirurgia + RT+ QT	5	22,7
	RT	3	13,7
	Cirurgia + RT	1	4,5
Radioterapia paliativa	Sim	5	22,7
	Não	17	77,3

Dose de radioterapia	70,2 Gy	11	50
	63 Gy	6	27,3
	37,5 Gy	5	22,7
Sessões de RT	39		50
	35		27,3
	15		22,7
Quimioterapia	Cisplatina	14	77,8
	Fluorouracil (Al Sarraf)	4	22,2
QT - Internação	Sim	4	22,2
	Não	14	77,8

n°: Número de pacientes

6.5 Dados sobre os eventos adversos ocorridos durante RT

Internações por intercorrências ocorreram em 31,8% da amostra, que duraram em média sete dias e para maioria dos pacientes foram prescritos antimicrobianos intravenosos (IV), exceto o paciente #2 que passou por internação de quatro dias e não recebeu prescrição de antimicrobianos. A internação foi motivada por vômitos incoercíveis e distúrbios hidroeletrólíticos. As demais internações ocorreram principalmente por febre, vômitos, enjoos, exceção do paciente #19 que, além da febre, teve problemas na jejunostomia. Os principais antimicrobianos prescritos durante a internação foram piperacilina + tazobactam, cefepima e vancomicina todos IV por sete dias.

Quatro dos sete pacientes que internaram realizaram hemocultura e apenas um paciente (#23) foi positivo para *Staphylococcus capitis*. O microrganismo foi sensível a todos os antimicrobianos testados (ácido fusídico, benzilpenicilina, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, linezolida, moxifloxacina, norfloxacina, oxacilina, rifampicina, sulfametoxazol/trimetoprima, teicoplanina, tigecilina, vancomicina). Este mesmo paciente passou por três internações durante a RT, a primeira devido à vômitos constantes, tinha realizado QT uma semana antes da internação, a segunda e a terceira devido à febre e enjoos. Outra paciente (#25), com 81 anos, passou por duas internações durante a RT, ambas por febre, enjoos e vômitos.

Ao início da RT é prescrito aos pacientes bochecho com água bicarbonatada cinco vezes ao dia (uma colher de sopa em um litro de água filtrada), Vitamina E (gel em cápsula), untar a cavidade oral e engolir uma vez ao dia, bochecho profilático com nistatina suspensão oral 100.000UI/mL, cinco vezes ao dia. Apesar do uso profilático de antifúngico tópico, sinais clínicos de candidíase foram observados em 45,5% deles (Figura 7), como tratamento nestes casos, foi indicado aumentar a frequência dos bochechos para seis vezes ao dia e nos casos mais graves e recorrentes foi prescrito fluconazol 150 mg por via oral, um comprimido ao dia

durante três dias. Para 22,7% foi prescrito antifúngico com finalidade terapêutica e o antifúngico de escolha foi o fluconazol (150 mg por via oral, um comprimido por dia durante três dias). Para duas pacientes que se encontravam internadas (# 3 e # 25), foram prescritos respectivamente fluconazol intravenoso (200 mg IV 12/12 h durante 7 dias e fluconazol 200 mg IV 12/12 h durante 05 dias).

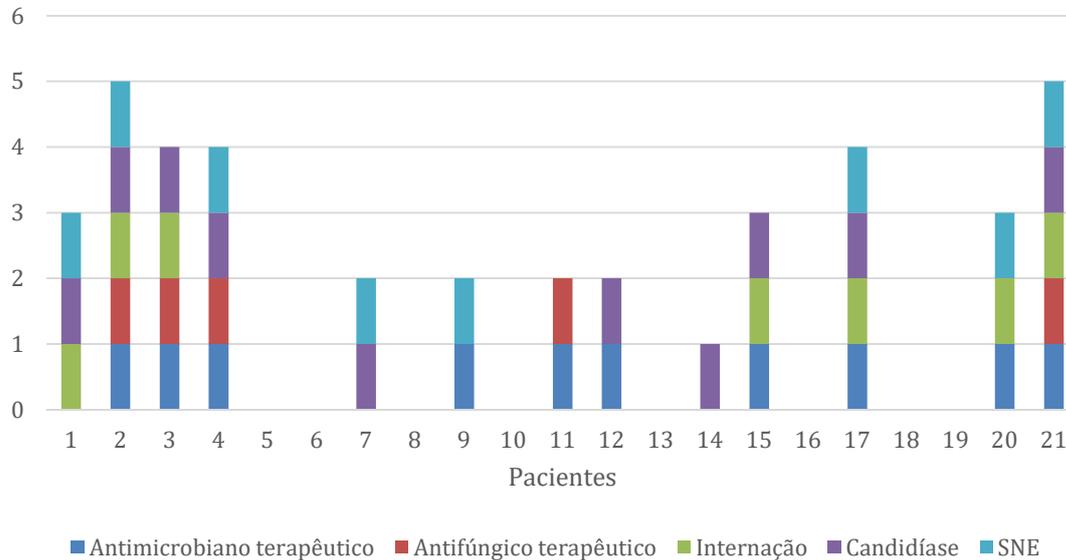
O uso de sonda nasoenteral (SNE) foi observado em 36,4 % dos pacientes. Dos oito que colocaram SNE, apenas um apresentou MO grau IV (paciente #10), o restante, apresentou o grau III. A utilização de SNE foi ocasionada por um conjunto de fatores como perda ponderal acentuada, inapetência, enjoos e vômitos devido a QT, perda do paladar, afagia (impossibilidade ou dificuldade de deglutição) e MO. Todos os pacientes que usaram SNE realizaram QT. O paciente #19 inicialmente fez uso de SNE e depois passou para uma jejunostomia, como forma de prevenção a uma possível obstrução do esôfago. Todos os dados referentes aos eventos adversos encontram-se na tabela 8 e no gráfico 8.

FIGURA 7 – Imagem de paciente com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG com sinais clínicos de candidíase



Fonte: Acervo da pesquisa

GRÁFICO 8 – Dados contendo os eventos adversos observados durante a realização de RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG



Legenda: 1: paciente 2; 2: paciente 3; 4: paciente 5; 5: paciente 6; 6: paciente 7; 7: paciente 8; 8: paciente 9; 9: paciente 10; 10: paciente 11; 11: paciente 12; 12: paciente 13; 13: paciente 15; 14: paciente 16; 15: paciente 17; 16: paciente 18; 17: paciente 19; 18: paciente 21; 19: paciente 22; 20: paciente 23; 21: paciente 25; 22: paciente 26. SNE: Sonda Nasoenteral

TABELA 8 – Eventos adversos ocorridos durante a RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG

Eventos adversos durante RT		n ^a	%
Internações por intercorrências	Sim	7	31,8
	Não	15	68,2
Uso de antimicrobianos	Sim	10	45,5
	Não	12	54,5
Uso de antifúngico terapêutico	Sim	5	22,7
	Não	17	77,3
Sinais clínicos de Candidíase	Sim	10	45,5
	Não	12	54,5
Uso de SNE	Sim	8	36,4
	Não	14	63,6

n^a: Número de pacientes; SNE: sonda nasoenteral.

6.6 Dados sobre Mucosite Oral

Nos pacientes que realizaram RT paliativa, a avaliação da MO referente à última coleta (15 dias de RT) foi agrupada na coleta 02, pois a dose total de radiação paliativa foi

próxima à dose de radiação curativa na coleta 2 (20 dias) sendo 37,5 Gy e aproximadamente 36 Gy, respectivamente. Na coleta 03, participaram apenas 17 pacientes que receberam dose curativa e realizaram entre 35 e 39 sessões. O maior grau de MO apresentado na coleta 02 foi IV, paciente (#10) com câncer de boca, realizando RT paliativa e QT concomitante (Figura 8). Este mesmo paciente foi a óbito, em casa, aproximadamente um mês após o término da radioterapia. A MO grau III foi a mais predominante nas coletas 02 e 03, respectivamente 45,4% e 47,1%. Na coleta 02, 70,5% dos pacientes apresentavam algum tipo de lesão ulcerativa de MO, já na coleta 03, o percentual foi de 81,8%. Em 68,1% dos pacientes, o maior grau de MO observado foi o III (Tabela 9).

O Serviço de Odontologia do HCM, oferece laserterapia profilática, mediante pagamento, visando a prevenção da MO. As aplicações iniciam-se logo após o início da RT, três vezes por semana. O laser profilático foi realizado em 22,7% da amostra e o equipamento utilizado foi o *THERAPY XT*® (Figura 9) (DMC®, São Carlos, SP, Brasil). O aparelho trabalha com comprimento de onda de 660nm (laser Vermelho) e 808nm (laser Infravermelho). O tratamento foi realizado intraoralmente e extraoralmente com os parâmetros de 660 nanômetros (nm) e 880 nm, potência de 100 megawatt (mW), na dose média de 1 Joule/cm². O tempo de irradiação do laser foi de 10 segundos por ponto, sempre excluindo a área do tumor. Na presença de lesões de MO a fotobiomodulação foi realizada sem ônus.

FIGURA 8 – Imagem de paciente com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé, apresentando MO grau IV



Fonte: Acervo pessoal

FIGURA 9 - Aparelho de Fotobiomodulação *THERAPY XT*

Fonte: Google imagem

TABELA 9 – Dados sobre as lesões de MO dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG

Dados sobre MO	Grau MO	n^a	%
Coleta 02 (RT paliativa e curativa)	III	10	45,4
	II	5	22,7
	I	3	13,7
	0	3	13,7
	IV	1	4,5
Coleta 03 (RT curativa)	III	8	47,1
	II	5	29,4
	I	3	17,6
	0	1	5,9
Maior grau durante a RT	III	15	68,1
	II	3	13,7
	I	3	13,7
	IV	1	4,5
Lesão ulcerativa 20 ° RT (curativa)	Sim	12	70,5
	Não	5	29,5
Lesão ulcerativa último dia de RT (paliativa e curativa)	Sim	18	81,8
	Não	4	18,2

n^a: Número de pacientes; MO: Mucosite Oral; RT: radioterapia.

O grau de MO foi acompanhado com intervalo aproximado de sete dias durante a RT. Nos sete dias iniciais dois pacientes (#3 e #17) que receberam dose curativa apresentaram lesões de MO grau II, porém realizaram quimioterapia com cisplatina alguns dias antes (± 10 dias), um destes pacientes estava realizando laser profilático (#3) e outro não (#17). Duas pacientes (#9 e #15) com tumor na laringe e #21 com tumor de hipofaringe apresentaram

lesões de MO entre graus 0 e I durante toda a RT. Os pacientes #9 e #21 estavam realizando QT concomitante com cisplatina e a paciente #15 não recebeu QT. Foi observado que, à medida que as sessões de RT foram aumentando, o grau de MO também se elevou. Os dados sobre dose de radiação e MO, considerando os pacientes com dose curativa encontram-se na tabela 10.

TABELA 10 – Dose de radiação e Mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé, considerando os 17 pacientes com dose curativa

Radioterapia curativa (35 a 39 sessões)				
Dose de radiação (Gy)	Grau de MO			
	0-7 sessões RT	n^a	%	
0 - 12,6	0	10	58,8	
	I	5	29,5	
	II	2	11,7	
14,4 - 27	8-15 sessões de RT			
	I	6	35,3	
	II	6	35,3	
	0	3	17,7	
28,8 - 41,4	16 -23 sessões de RT			
	III	7	41,2	
	II	5	29,2	
	I	3	17,6	
	0	2	11,7	
43,2 - 55,8	24-31 sessões de RT			
	III	7	41,2	
	II	6	35,2	
	I	2	11,8	
57,6 - 70,2	32-39 sessões de RT			
	III	9	53	
	II	5	29,5	
	I	2	11,7	
	0	1	5,8	

n^a: Número de pacientes.

A laserterapia profilática foi realizada em 22,7% da amostra e a MO grau III surgiu entre 16-23 dias. Nos pacientes que não realizaram o procedimento, a MO grau III surgiu entre 8-15 dias. Todos os pacientes que receberam laser profilático receberam dose curativa e

mais da metade (60%) destes pacientes (#3, #4, #23) apresentaram MO grau III nos últimos sete dias de RT, assim como os que não realizaram laser profilático (53%) (Tabela 11).

Considerações sobre pacientes que realizaram laser profilático: um paciente (#2) apresentou MO grau II na primeira semana de RT, porém é importante ressaltar que ele fez QT (cisplatina) alguns dias antes (\pm 10 dias). Outro paciente (#13) parou o tratamento radioterápico por uma semana, devido ao feriado de 01 de maio e a falta de transporte na sua cidade, isto ocorreu próximo à coleta 02.

TABELA 11 – Dose de radiação e MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé-MG, considerando os cinco pacientes com dose curativa e laser profilático

Radioterapia curativa (35 a 39 sessões) - Laser profilático			
Dose de radiação (Gy)	Grau MO		
	0-7 sessões RT	n^a	%
0 - 12,6	0	3	60
	I	1	20
	II	1	20
	8-15 sessões de RT		
14,4 – 27	I	3	60
	II	1	20
	0	1	20
	16 -23 sessões de RT		
28,8 - 41,4	III	2	40
	II	2	40
	I	1	20
	24-31 sessões de RT		
43,2 - 55,8	III	3	60
	II	1	20
	I	1	20
	32-39 sessões de RT		
57,6 - 70,2	III	3	60
	II	2	40

n^a: Número de pacientes; MO: Mucosite Oral.

Os pacientes que realizaram RT paliativa, também foram avaliados em intervalos de sete dias. Nos sete dias iniciais 80% apresentaram MO grau 0, contudo ao final do tratamento,

ocorreu o oposto 80% apresentaram MO grau III e 20% grau IV. Os dados sobre dose de radiação e MO, considerando RT paliativa encontra-se na tabela 12.

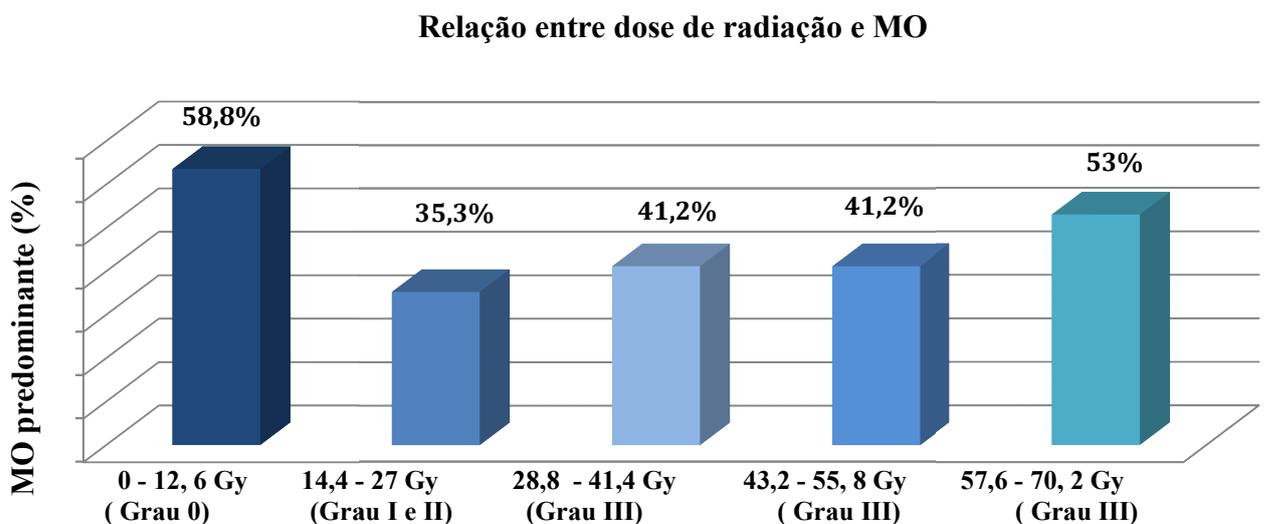
TABELA 12- Dose de radiação e MO dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a RT paliativa em cinco pacientes

Radioterapia Paliativa (15 sessões)			
Dose de radiação (Gy)	Grau MO		
	0-7 sessões RT	n^a	%
0 - 17,5	0	4	80
	I	1	20
	8-15 sessões de RT		
20 - 37,5	III	4	80
	IV	1	20

n^a: Número de pacientes; MO: Mucosite Oral; RT: radioterapia.

A relação entre a dose de radiação e a MO predominante, considerando RT dose curativa, encontra-se no gráfico 9.

GRÁFICO 9 – Relação entre dose de radiação e MO nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG, considerando a dose curativa.



6.7 Dados microbiológicos

Na primeira coleta, os Cocos Gram Positivos (CGP) foram os mais isolados (68,2%), seguidos de Bastonetes Gram Negativos (22,7%) e do resultado "cultura mista" (9,1%). "Cultura mista" foi considerada quando houve clonagem abundante de três ou mais morfotipos diferentes em cultura qualitativa, impossibilitando o isolamento e posterior identificação dos mesmos. Leveduras foram isoladas na coleta 01 em 18,2% dos pacientes. Na coleta 02 foram isolados CGP (40,9%), seguidos de BGN (31,8%) e "cultura mista" (27,3%), sendo observado, portanto, uma redução no isolamento de CGP e um aumento de BGN, Cultura mista e no isolamento de leveduras (22,7%). Na coleta 03, o isolamento de CGP e BGN foi igual 47,1% e a Cultura mista correspondeu a 5,8% e um novo aumento de leveduras foi observado (35,2%). (Tabela 13).

Mecanismos de resistência pela produção de betalactamases, do tipo AmpC e de espectro ampliado (ESBL) e indução de resistência à clindamicina pelo D-teste foram observados em 22,7% da amostra (Tabela 14). Microrganismos multirresistentes foram recuperados em 44,2% da amostra bacteriana, excluindo o resultado cultura mista (dos quais não foi possível isolar e identificar os microrganismos). Microrganismos que podem estar relacionados à presença de infecções nosocomiais foram recuperados em 50% dos pacientes (Tabela 15). No presente estudo o isolamento de microrganismos relacionados com estes eventos (ANVISA 2004 E 2013), foi considerado de acordo com a recuperação ao longo da radioterapia, período no qual os pacientes estavam diariamente no hospital. Dos onze pacientes, seis passaram por internações hospitalares, seja para realização de QT ou outras intercorrências médicas (54,5%). A lista das leveduras e bactérias isoladas nas coletas realizadas podem ser observadas na Tabela 16.

Amostras bacterianas isoladas dos pacientes #22 (*Streptococcus mitis*, coleta 01), #17 (*Streptococcus thoraltensis* coleta 02), #18, #21, #25 (respectivamente *Gemella morbillorum*, *Streptococcus vestibularis*, *Granulicatella elegans* coleta 03) apresentaram resistência à vancomicina. Vale ressaltar que foi recuperado do paciente #17 na coleta 02, a mesma espécie bacteriana da coleta 01, porém a primeira foi sensível a todos os antimicrobianos testados e no intervalo entre as coletas 01 e 02 ele passou por internação devido a febre e fez uso de piperacilina 4G+ tazobactam 500mg IV por 7 dias. As amostras dos pacientes #25 (*Klebsiella pneumoniae* ESBL coleta 02) e #6 (*Pseudomonas* spp. coleta 03) foram resistentes a cefepima, o segundo apresentou resistência intermediária. As amostras #19 (*Pseudomonas aeruginosa*, coleta 02) # 7 (*Pasteurella pneumotrópica*, coleta 03) foram

resistentes a piperacilina + tazobactam. Na coleta 03 foi isolado *Pseudomonas aeruginosa* novamente no paciente #19, porém desta vez foi sensível a piperacilina + tazobactam. Importante destacar que no intervalo entre as coletas, o paciente teve problemas na jejunostomia onde foi medicado com amoxicilina e clavulanato de potássio 825 mg durante sete dias. Todas as amostras bacterianas isoladas no presente estudo foram sensíveis aos carbapenêmicos (ertapem, meropenem, imipenem), com exceção do paciente #7 (*Pasteurella pneumotrópica*, coleta 03) que foi resistente meropenem. Cerca de 25% das amostras bacterianas foram resistentes a oxacilina, todas eram CGP.

TABELA 13 – Dados microbiológicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG

	Isolados	n ^a	%
Leveduras – Coleta 01	Sim	4	18,2
	Não	18	81,8
Leveduras – Coleta 02	Sim	5	22,7
	Não	17	72,3
Leveduras – Coleta 03	Sim	6	35,2
	Não	11	64,8
Bactérias – Coleta 01	CGP ^b	15	68,2
	BGN ^c	5	22,7
	Mista ^d	2	9,1
Bactérias - Coleta 02	CGP	10	40,9
	BGN	7	31,8
	Mista	5	27,3
Bactérias – Coleta 03	CGP	8	47,1
	BGN	8	47,1
	Mista	1	5,8
Microrganismos ESBL, AmpC, D-teste	Sim	5	22,7
	Não	17	77,3
Microrganismos nosocomiais	Sim	11	50
	Não	11	50
Microrganismos multirresistentes	Sim	23	44,3
	Não	29	55,7

n^a: Número de pacientes. CGP^b Cocos Gram positivos. BGN^c Bastonetes Gram negativos. Mista^d: isolado de mais de três ou mais morfotipos microbianos diferentes. n^e número da amostra bacteriana.

TABELA 14 - Identificação de microrganismos com mecanismos de resistência, isolados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG

Mecanismos de resistência					
Paciente	Coleta	Sítio	Bactérias		Grau MO
2	3	Mucosa jugal direita	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa (D-teste positivo)		II
5	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Serratia marcescens</i> AMPC		III
16 ^a	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Enterobacter cloacae</i> complex ESBL		
23	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus oralis</i> (D-teste positivo)		III
25	2	Lábio inferior	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL		II

16^a Microrganismo isolado coleta 01, antes da RT não havia lesões de MO.

TABELA 15 - Microrganismos relacionados a IRAS isolados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé- MG, considerando coleta 02 e 03

Microrganismos relacionados à IRAS ^a					
Paciente	Coleta	Sítio	Bactérias	Leveduras	Grau de MO
3	2	Borda de língua direita	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo	III
5	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Serratia marcescens</i> AMPC	Negativo	III
6	3	Borda de língua esquerda	<i>Pseudomonas</i> spp	Negativo	III
8	3	Língua	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo	III
13	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Staphylococcus aureus</i>	Negativo	0 ^b
16	2	Rebordo alveolar inferior esquerdo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo	II
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i>	II
18	3	Borda de língua direita		<i>Candida albicans</i>	III
19	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativo	II
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativo	II
22	2	Rebordo alveolar inferior esquerdo		<i>Candida albicans</i>	III
23	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	Negativo	III
25	2	Lábio inferior	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	Negativo	II

IRAS^a: infecção relacionada à assistência a saúde. 0^b: Este paciente ficou uma semana sem fazer RT devido ao feriado 01 de maio e falta de transporte na sua cidade, essa parada do tratamento ocorreu próximo a coleta. MO:

Mucosite Oral.

TABELA 16- Isolados da coleta 01, 02 e 03 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé - MG

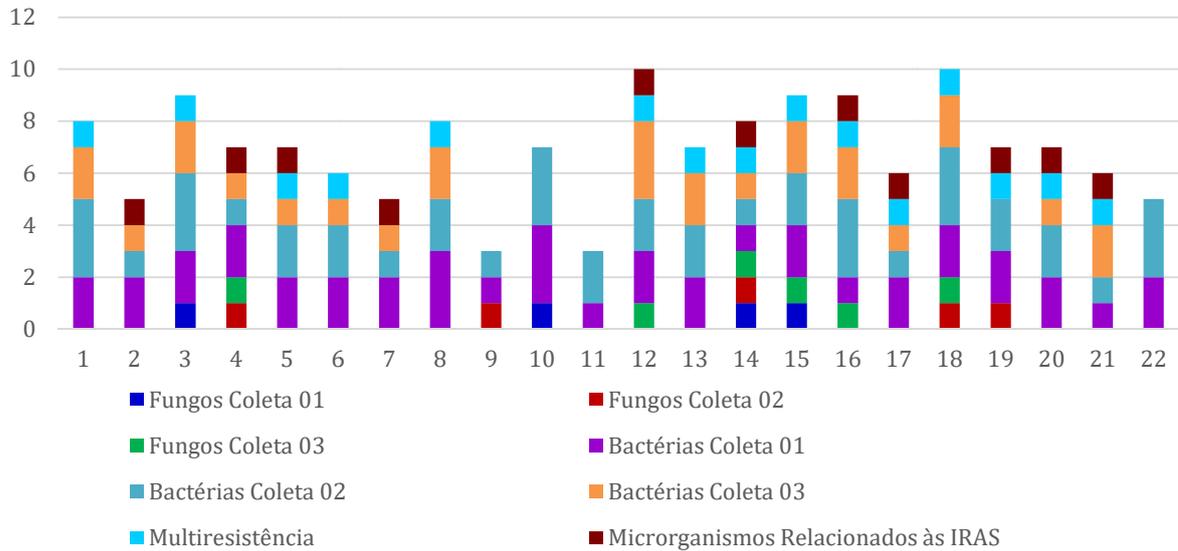
Isolados				
Paciente	Coleta	Sítios	Bactérias	Leveduras
2	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus mitis</i>	Negativo
	2	Palato duro	Cultura Mista	Negativo
	3	Mucosa jugal direita	<i>Staphylococcus coagulase negativa (D-teste positivo)</i>	Negativo
3	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus viridans</i>	Negativo
	2	Borda de língua direita	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo
	3	Gengiva inferior esquerda	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Negativo
4	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Candida albicans</i>
	2	Mucosa jugal esquerda	Cultura mista	Negativo
	3	Borda de língua esquerda	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	Negativo
5	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Pasteurella canis</i>	<i>Stephanoascus ciferri</i>
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Serratia marcescens</i> AMPC	<i>Stephanoascus ciferri</i>
6	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus mitis</i>	Negativo
	2	Borda de língua esquerda	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo
	3	Borda de língua esquerda	<i>Pseudomonas spp.</i>	Negativo
7	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	Negativo
8	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo
	2	Palato duro	<i>Raoutella ornithinolytica</i>	Negativo
	3	Língua	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo
9	1	Mucosa jugal esquerda	Cultura Mista	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus sanguinis</i>	Negativo
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus sanguinis</i>	Negativo
10	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo
	2	Lábio inferior	<i>Acinetobacter ursingii</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
	3	_____ a	_____	_____
11	1	Mucosa jugal esquerda	Cultura mista	<i>Cryptococcus laurentii</i>
	2	Mucosa jugal esquerda	Cultura mista	Negativo
	3	_____	_____	_____
12	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo
	2	Palato duro	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Negativo
	3	_____	_____	_____
	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus viridans</i>	Negativo

13	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Staphylococcus aureus</i>	Negativo
	3	Borda de lingual direita	Cultura mista	<i>Candida famata</i>
15	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus sanguinis</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus mitis</i>	Negativo
16	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Enterobacter cloacae</i> complex ESBL	<i>Candida albicans</i>
	2	Rebordo alveolar inferior esquerdo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus laurentii</i>
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i>
17	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus thoraltensis</i>	<i>Candida glabrata</i>
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus thoraltensis</i>	Negativo
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Kocuria rosea</i>	<i>Candida norvegensis</i>
18	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	Cultura mista	Negativo
	3	Borda de língua direita	<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Candida albicans</i>
19	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativo
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativo
21	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Kocuria rosea</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	Cultura mista	<i>Candida tropicalis</i>
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus vestibularis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
22	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus mitis</i>	Negativo
	2	Rebordo alveolar inferior esquerdo	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Candida albicans</i>
	3			
23	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Negativo
	2	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus oralis</i> (D- teste positivo)	Negativo
	3	Mucosa jugal esquerda	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	Negativo
25	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativo
	2	Lábio inferior	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	Negativo
	3	Lábio inferior	<i>Granulicatella elegans</i>	Negativo
26	1	Mucosa jugal esquerda	<i>Streptococcus</i> spp	Negativo
	2	Mucosa jugal direita	Cultura mista	Negativo
	3			

_____ ^a paciente RT paliativa, não realizou coleta 3.

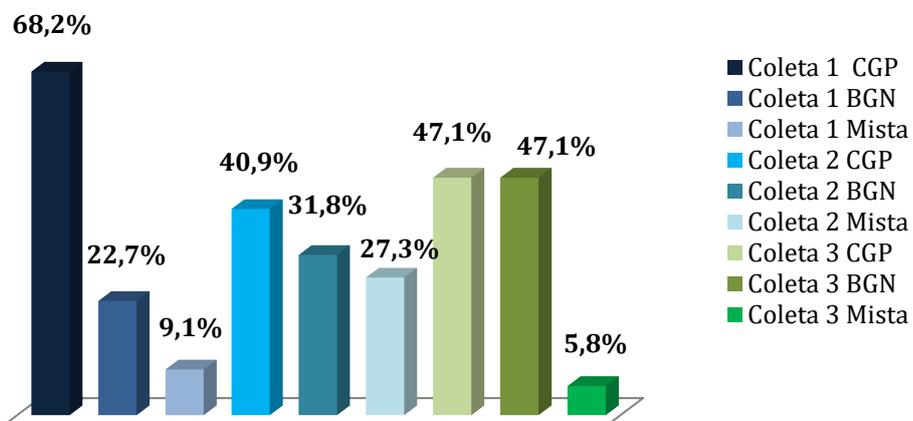
Os dados sobre a visão geral dos isolamentos microbianos durante as coletas encontram-se no gráfico 10 e sobre proporção dos grupos microbianos isolados encontram-se no gráfico 11. A relação entre os microrganismos isolados e o grau de MO, considerando a coleta 02 encontra-se na tabela 17 e considerando a coleta 03, encontra-se na tabela 18.

GRÁFICO 10 – Visão geral dos isolamentos microbianos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando as três coletas realizadas



Legenda: 1: paciente 2; 2: paciente 3; 4: paciente 5; 5: paciente 6; 6: paciente 7; 7: paciente 8; 8: paciente 9; 9: paciente 10; 10: paciente 11; 11: paciente 12; 12: paciente 13; 13: paciente 15; 14: paciente 16; 15: paciente 17; 16: paciente 18; 17: paciente 19; 18: paciente 21; 19: paciente 22; 20: paciente 23; 21: paciente 25; 22: paciente 26.

GRÁFICO 11 – Proporção dos grupos microbianos isolados dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando as três coletas realizadas e os grupos recuperados



CGP: cocos Gram positivos, BGN: bastonetes Gram negativos. "Mista": isolado de três ou mais morfotipos microbianos diferentes

TABELA 17 – Relação entre os microrganismos isolados e o grau de MO, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 02

Coleta 2			
Paciente	Bactérias	Fungos	Grau de MO
2	Cultura mista	Negativo	II
3	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo	III
4	Cultura mista	Negativo	I
5	<i>Pasteurella canis</i>	<i>Stephanoascus cifferri</i>	III
6	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo	III
7	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo	I
8	<i>Raoutella ornithinolytica</i>	Negativo	III
9	<i>Streptococcus sanguinis</i>	Negativo	0
10	<i>Acinetobacter ursingii</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	IV
11	Cultura mista	Negativo	III
12	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Negativo	III
13	<i>Staphylococcus aureus</i>	Negativo	0 ^a
14	<i>Streptococcus oralis</i>	Negativo	0
16	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus laurentii</i>	II
17	<i>Streptococcus thoraltensis</i>	Negativo	III
18	Cultura mista	Negativo	II
19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativo	II
21	Cultura mista	<i>Candida tropicalis</i>	I
22	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Candida albicans</i>	III
23	<i>Streptococcus oralis</i> (D-teste positivo)	Negativo	III
25	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	Negativo	II
26	Cultura mista	Negativo	III

^aEste paciente ficou uma semana sem fazer RT devido ao feriado 01 de maio e falta de transporte na sua cidade, essa parada do tratamento ocorreu próximo a coleta. MO: Mucosite Oral.

TABELA 18 – Relação ente os microrganismos isolados e grau de MO, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 03

Coleta 3			
Pacientes	Bactérias	Fungos	Grau de MO
2	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> (D-teste positivo)	Negativo	II
3	<i>Stenotrophomonas malthophilia</i>	Negativo	III
4	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	Negativo	II
5	<i>Serratia marcescens</i> AmpC	<i>Stephanoascus cifferi</i>	III
6	<i>Pseudomonas</i> spp	Negativo	III
7	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	Negativo	I
8	<i>Enterobacter cloacae</i>	Negativo	II
9	<i>Streptococcus sanguinis</i>	Negativo	0
13	Cultura mista	<i>Candida famata</i>	II
15	<i>Streptococcus mitis</i>	Negativo	I
16	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i>	II
17	<i>Kocuria rósea</i>	<i>Candida norvegensis</i>	II
18	<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Candida albicans</i>	III
19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negativo	II
21	<i>Streptococcus vestibularis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	I
23	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	Negativo	III
24	<i>Granulicatella elegans</i>	Negativo	III

MO: Mucosite Oral.

O resultado do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos encontra-se nas Tabelas 19, 20, 21, 22, 23 e 24.

TABELA 19 - Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos cocos Gram positivos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a Coleta 01

Paciente	Coleta	Isolados	AMI	AMP	BAC	CFL	CLI	CRO	ERI	ERT	LVX	OXA	PEN	SUT	VAN
2	1	<i>Streptococcus mitis</i>	-	R	-	S	R	S	R	-	S	S	R	R	S
3	1	<i>Streptococcus do grupo viridans</i>	-	S	R	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S
4	1	<i>Streptococcus do grupo viridans</i>	R	S	R	S	R	S	S	-	S	S	S	R	S
5	1	<i>Streptococcus oralis</i>	-	S	-	S	S	S	S	-	S	R	-	R	S
6	1	<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	-	-	-	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S
7	1	<i>Streptococcus mitis</i>	-	-	-	S	S	S	S	S	-	S	R	R	S
8	1	<i>Streptococcus oralis</i>	-	S	-	S	S	S	S	-	-	S	S	S	S
13	1	<i>Streptococcus do grupoviridans</i>	-	S	R	S	R	I	I	-	S	R	R	S	S
15	1	<i>Streptococcus sanguinis</i>	-	S	-	R	R	R	R	-	S	R	R	S	S
17	1	<i>Streptococcus thoralensis</i>	-	S	-	S	S	S	-	S	S	S	S	S	S
19	1	<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	-	S	-	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S
21	1	<i>Kocuria rósea</i>	-	S	-	S	S	S	S	-	S	S	S	R	S
22	1	<i>Streptococcus mitis</i>	-	S	-	S	R	S	R	-	S	R	R	R	R
23	1	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	S	-	-	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S
26	1	<i>Streptococcus spp.</i>	-	S	-	S	S	S	S	-	S	S	S	R	S

AMI: amicacina, AMP: ampicilina, BAC: bacitracina, CFL: cefalotina, CLI: clindamicina, CRO: ceftriaxona, ERI: eritromicina, ERT: ertapenem, LVX: levofloxacino, OXA: oxacilina, PEN: penicilina, SUT: sulfametoxazol/trimetoprima, VAN: vancomicina. -: não testado.

TABELA 20 - Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos bastonetes Gram negativos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a Coleta 01.

Paciente	Coleta	Isolados	AMI	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	IPM	MER	PPT				
10	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	S	S	R	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S				
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	COM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC	
12	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
			AMC	AMI	CFL	CIP	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	MER	NAL	NIT	NOR	PPT	SUT		
16	1	<i>Enterobacter cloacae complex</i> ESBL	R	S	R	S	S	S	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	-
			AMC	AMI	AMP	CFL	CIP	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	MER	NAL	NIT	NOR	PPT	SUT	
18	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	COM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC	
25	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

AMC: amoxicilina - ácido clavulânico, AMI: amicacina, AMP: ampicilina, ASB: ampicilina / sulbactam, CAZ: Ceftazidima, CEF: cefoxitina, CFL: cefalotina, CIP: ciprofloxacina, COL: colistina, CPM: cefepima, CRO: ceftriaxona, CRX: cefuroxima, CRXA: cefuroxima axetil, ERI: eritromicina, ERT: ertapenem, GEN: gentamicina, IPM: imipenem, MER: meropenem, NAL: ácido nalidixico, NIT: nitrofurantoina, NOR: norfloxacin, PPT: piperacilina/ tazobactam, SUT: sulfametoxazol/trimetoprima, TGC: tigeciclina. -: não testado.

TABELA 21 - Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos cocos Gram positivos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a Coleta 02

Paciente	Coleta	Isolados	AMI	AMP	CFL	CLI	CRO	ERI	ERT	LVX	OXA	PEN	SUT	VAN
4	2	<i>Streptococcus oralis</i>	-	S	S	S	S	R	-	S	S	S	S	S
6	2	<i>Streptococcus oralis</i>	S	-	S	R	S	R	-	S	R	R	S	S
7	2	<i>Streptococcus oralis</i>	-	S	S	-	S	-	S	S	S	S	S	S
9	2	<i>Streptococcus sanguinis</i>	-	S	S	S	S	S	-	S	S	S	R	S
12	2	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	-	S	S	S	S	S	-	S	R	R	S	S
			CIP	CLI	ERI	GEN	LNZ	NIT	NOR	OXA	PEN	SUT	VAN	
13	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	
			AMI	AMP	CFL	CLI	CRO	ERI	ERT	LVX	OXA	PEN	SUT	VAN
15	2	<i>Streptococcus oralis</i>	-	S		S	S	S		S	S	S	S	S
17	2	<i>Streptococcus thoraltensis</i>	-	S	S	R	S	R		R	R	R	S	R
22	2	<i>Gemella haemolysans</i>	-	S	-	S	S	S	-	R	R	R	-	S
23	3	<i>Streptococcus oralis</i> D-teste positivo	-	S	S	R	S	R	-	S	R	R	R	S

AMI: amicacina, AMP: ampicilina, CFL: cefalotina, CIP: ciprofloxacina, CLI: clindamicina, CRO: ceftriaxona, ERI: eritromicina, ERT: ertapenem, GEN: gentamicina, LNZ: linezolida, LVX: levofloxacino, NIT: nitrofurantoina, NOR: norfloxacina, OXA: oxacilina, PEN: penicilina, SUT: sulfametoxazol/trimetoprima, VAN: vancomicina. -: não testado.

TABELA 22 - Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos bastonetes Gram negativos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa e paliativa, considerando a Coleta 02

Paciente	Coleta	Isolados	AMI	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC		
3	2	<i>Enterobacter cloacae</i>	S	S	R	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S		
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	CTX	ERT	GEN	OXA	PEN	
5	2	<i>Pasteurella canis</i>	-	S	-	S	-	-	-	S	S	-	-	S	-	-	S	R	
			AMC	AMI	AMP	CFL	CIP	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	MER	NAL	NIT	NOR	PPT	SUT
8	2	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	GEN	IPM	MER	PPT	SUT	
10	2	<i>Acinetobacter ursingii</i>	S	-	S	S	-	S	-	S	S	-	-	S	S	S	S	S	-
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC
16	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	GEN	IPM	MER	PPT	TGC	
19	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	R	R	S	R	S	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	-
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRXA	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC
25	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	S	R	I	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S

AMC: amoxicilina - ácido clavulânico, AMI: amicacina, AMP: ampicilina, ASB: ampicilina / sulbactam, CAZ: Ceftazidima, CEF: cefoxitina, CFL: cefalotina, CIP: ciprofloxacina, COL: colistina, CPM: cefepima, CRO: ceftriaxona, CRX: cefuroxima, CRXA: cefuroxima axetil, CTX: cefotaxima, ERT: ertapenem, GEN: gentamicina, IPM: imipenem, MER: meropenem, NAL: ácido nalidixico, NIT: nitrofurantoina, NOR: norfloxacin, OXA: oxacilina, PEN: penicilina, PPT: piperacilina/ tazobactam, SUT: sulfametoxazol/trimetoprima, TGC: tigeciclina. -: não testado.

TABELA 23 - Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos cocos Gram positivos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa, considerando a Coleta 03

Paciente	Coleta	Isolados	CIP	CLI	ERI	GEN	LNZ	NIT	NOR	OXA	PEN	SUT	VAN					
2	3	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> D-teste positivo	S	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S					
4	3	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	AFS	BZP	CIP	CLI	ERI	GEN	LNZ	MFX	NOR	OXA	RIF	SUT	TEC	TGC	VAN	
9	3	<i>Streptococcus sanguinis</i>	I	R	R	R	R	I	S	I	R	R	S	S	S	S	S	
15	3	<i>Streptococcus mitis</i>	AMP	CFL	CLI	CRO	ERI	LVX	OXA	PEN	SUT	VAN						
17	3	<i>Kocuria rósea</i>	S	S	R	S	R	S	R	R	R	S	-	-	-	-	-	
18	3	<i>Gemella morbillorum</i>	AMP	CFL	CLI	CRO	ERI	LVX	OXA	PEN	SUT	VAN						
21	3	<i>Streptococcus vestibularis</i>	S	S	S	S	S	R	S	S	R	R	-	-	-	-	-	
25	3	<i>Granulicatella elegans</i>	AMP	CFL	CLI	CRO	ERI	LVX	OXA	PEN	SUT	VAN						
			S	R	R	S	S	S	R	R	S	R	-	-	-	-	-	

AFS: ácido fusídico, AMP: ampicilina, BZP: benzilpenicilina, CFL: cefalotina, CIP: ciprofloxacina, CLI: clindamicina, CRO: ceftriaxona, ERI: eritromicina, GEN: gentamicina, LNZ: linezolida, LVX: levofloxacino, NIT: nitrofurantoina, NOR: norfloxacina, OXA: oxacilina, PEN: penicilina, RIF: rifampicina, SUT: sulfametoxazol/trimetoprima, TEC: teicoplanina, TGC: tigecilina, VAN: vancomicina. -: não testado.

TABELA 24 - Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos bastonetes Gram negativos isolados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital de Câncer de Muriaé-MG que receberam dose curativa, considerando a Coleta 03

Paciente	Coleta	Isolados	AMI	CAZ	CEF	CIP	COL	COM	CRO	CRX	CRX A	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	SUT	TGC		
3	3	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-		
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRX A	CTX	ERT	GEN	IPM	MER	OXA	
5	3	<i>Serratia marcescens</i> AmpC	S	-	-	R	R	S	R	S	S	R	R	-	S	S	-	S	-	
			AMI	CAZ	CIP	CPM	IMP	MER	NOR	POL	PPT	SUT	TIC	-	-	-	-	-	-	
6	3	<i>Pseudomonas</i> spp	S	S	S	I	S	S	S	R	S	R	I	-	-	-	-	-	-	
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRX A	GEN	IPM	MER	PPT	TGC		
7	3	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	S	R	R	I	R	R	R	S	R	R	R	S	S	R	R	I	-	
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRX A	ERT	GEN	IPM	MER	PPT		
8	3	<i>Enterobacter cloacae</i>	S	-	-	S	R	S	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	-
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRX A	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC	
16	3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRX A	GEN	IPM	MER	PPT	TGC		
19	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	R	R	S	R	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	-	
			AMI	AMP	ASB	CAZ	CEF	CIP	COL	CPM	CRO	CRX	CRX A	ERT	GEN	IPM	MER	PPT	TGC	
23	3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	S	-	-	S	R	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	

AMI: amicacina, AMP: ampicilina, ASB: ampicilina / sulbactam, CAZ: Cefotaxima, CEF: cefoxitina, CIP: ciprofloxacina, COL: colistina, CPM: cefepima, CRO: ceftriaxona, CRX: cefuroxima, CRXA: cefuroxima axetil, ERT: ertapenem, GEN: gentamicina, IPM: imipenem, MER: meropenem, NOR: norfloxacina, OXA: oxacilina, PPT:piperacilina/tazobactan,SUT:sulfametoxazol/trimetoprima,TGC:tigeciclina.-:não testado.

7 DISCUSSÃO

7.1 Dados sociodemográficos

Alguns resultados do presente estudo (sexo, idade, raça e profissão rural) foram similares aos encontrados nos estudos de Almstahl et al., (2018). Os autores avaliaram 33 pacientes com CCP e obtiveram a média de idade de 59 anos (+/-8) e 70% homens. Também Soni, Parihar e Soni (2017) estudaram 110 pacientes com CCP e 72,8% eram do sexo masculino, com idade média entre 51 a 60 anos (32,7%) e 62% dos pacientes eram da zona rural. Todos os estudos mencionados, incluindo o presente, corroboram com estudo de Carli (2009) que relata maior predileção do CCP para homens, adulto-idosos e brancos. No estudo de Araújo, Padilha e Baldisserotto (2009) 53,3% da amostra declararam renda de um salário mínimo e no de Alvarenga et al., (2008) 44,5% eram lavradores. Em relação ao estado civil, é importante destacar que se considerando a faixa etária (58 anos) do presente estudo, e também dos outros citados, é comum que estes pacientes estejam casados. Outro dado a se ressaltar é a predominância da renda de um salário mínimo, pois mais de 80% dos atendimentos do HCM são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), isto pode ter influência sobre este resultado. Para Santos et al., (2009) a baixa escolaridade, que também foi encontrada na presente pesquisa, torna os pacientes mais suscetíveis às mazelas da doença.

Os presentes resultados foram semelhantes também ao estudo de Rocha, Oliveira e Bonan, (2013), que avaliaram o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com CCP em um hospital de referência em Piracicaba-SP. Durante os anos de 1999 a 2003, 40 pacientes foram diagnosticados com neoplasias malignas em cabeça e pescoço e a amostra era composta de homens (92,50%), na faixa etária entre 50 a 70 anos (62,50%), a maioria possuía ensino fundamental, 52,5% eram casados e 50% apresentavam histórico familiar para neoplasias malignas. A última informação também é similar à do presente trabalho, onde foi observado que 54,5% dos pacientes relataram história familiar de câncer. Já o estudo de Silva et. al., (2015) difere quanto ao histórico familiar de câncer, pois 75% da amostra não apresentava o histórico.

O estudo caso-controle de Negri et al., (2009) avaliou estatisticamente o histórico familiar de CCP. Segundo os autores, o risco foi significativamente maior se o parente afetado era um irmão; mais do que o pai ou outro parentesco. Os achados foram semelhantes à presente pesquisa, onde, dos 12 pacientes que relataram histórico familiar de câncer, sete (58,3%) eram de irmãos, o restante era entre pais, tios e/ou avós. Para Negri et al., (2009) uma explicação alternativa poderia ser o fato de que irmãos juntos compartilham mais exposições

ambientais do que os filhos comparados aos pais. Durante avaliação dos estudos de caso-controle, eles observaram que o que poderia ser herdado é a suscetibilidade aos danos causados pelos carcinógenos, como o tabaco. Na ausência de exposição, os indivíduos que herdam a predisposição não apresentariam risco aumentado, contudo os autores não dispunham de dados sobre a exposição ao álcool e ao tabaco pelos familiares o que forneceria mais subsídios para essa hipótese.

O histórico familiar pode indicar que fatores genéticos hereditários desempenham um papel no risco do CCP, mas também podem refletir uma tendência dos parentes de terem comportamentos semelhantes como os de consumo de álcool e tabaco. Vários polimorfismos genéticos nos genes envolvidos no metabolismo de agentes carcinogênicos, reparo do DNA ou em vários outros processos têm sido associados ao risco de CCE de cabeça e pescoço, apesar dos resultados nem sempre serem consistentes. Variantes genéticas nos genes ADH1B e ADH 7 do metabolismo do álcool mostraram estar associados ao risco de CCP (NEGRI et al., 2009).

7.2 Dados sobre história médica e hábitos comportamentais

Em estudo de Oliveira et al., (2015) com 29 pacientes com câncer de cavidade oral, a presença de comorbidade hipertensão arterial sistêmica (HAS), foi observada em 17,2% (n=5) e a perda de peso em (56,5%). No nosso estudo, metade dos pacientes relataram HAS e a perda de peso foi relatada em 68,2%. Sobre a prevalência da HAS, esta é uma comorbidade que aumenta com a idade, comum na faixa etária relatada na nossa pesquisa (LIMA et al., 2000). Herpes labial (herpes vírus simples) foi relatado por 31,8 % dos pacientes da pesquisa. O herpes simples representa a doença viral mais comum no homem. Entre 40 e 75% dos adultos apresentam lesões herpéticas recorrentes (CONSOLARO e CONSOLARO, 2009). Correia et al., (2009) realizaram um estudo com 33 pacientes de CCP para correlacionar lesões de MO à presença de DNA viral do herpes vírus simples. Os achados dos autores não demonstraram relação estatisticamente significativa com o agravamento da mucosite oral radioinduzida. No presente estudo, não realizamos identificação da presença do vírus, porém não observamos sinais clínicos de lesões herpéticas nos lábios dos pacientes durante as consultas. Com referência a gastrite, muitos pacientes ao relatarem o problema não souberam explicar detalhes acerca do diagnóstico, como por exemplo, a presença da bactéria *Helicobacter pylori*, reconhecida como um cofator importante na etiologia do câncer gástrico (THOMAZINI et al., 2006).

Em relação à perda de peso, é importante destacar que um dos sintomas do CCP é a dificuldade de deglutição, o que pode justificá-la. Dependendo do tipo de tumor, a perda de peso antes do diagnóstico pode estar presente em 31% a 87% dos indivíduos. Cerca 35% a 60% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço encontram-se desnutridos no momento do diagnóstico, por diversas razões: alterações metabólicas relacionadas ao tumor, dificuldades para se alimentar decorrentes de obstruções ou por anorexia, e à caquexia associada ao câncer. (ALSHADWI et al., 2013). No presente estudo observou-se que a média do Índice de Massa Corporal (IMC) diminuiu ao longo das coletas, ou seja, ao longo do tratamento. O papel do estado nutricional do paciente como fator de risco para lesões de MO, é controverso. McCarthy et al. (1998) não encontraram associação entre MO e o estado nutricional. De acordo com Raber-Durlacher (1991) a diminuição da massa corporal é preditor independente para a MO. Langius et al. (2013) observou que a MO grau III foi mais frequente entre pacientes com IMC <25kg/m². Casariego et al., 2015 não confirmaram este mesmo resultado em seu estudo. No presente estudo, o grau de intensidade das lesões de MO foi aumentando ao longo do tratamento o que ocorreu concomitante a diminuição do IMC, contudo não foi possível afirmar que o IMC foi um preditor para MO uma vez que a amostra não foi robusta o suficiente e, também, os efeitos da RT sobre a mucosa oral são gradativos e cumulativos, ou seja, quanto mais tempo de RT, maior sua ação nos tecidos bucais. Todavia, mais estudos são importantes para entender se ambos, diminuição do IMC e severidade das lesões de MO são situações isoladas causadas indiretamente pela RT e ou se há uma relação de indução entre elas. Ou seja, se a presença de MO leva à diminuição do IMC, pelo fato do paciente se alimentar com mais dificuldade ou se o IMC baixo, comum em pacientes com câncer, predispõe o paciente às lesões de MO. Em pacientes com câncer a perda contínua de massa muscular esquelética está associada tanto à redução da tolerância ao tratamento antineoplásico quanto à redução da resposta terapêutica, levando ao aumento do número de internações, complicações infecciosas, mais tempo de permanência hospitalar, qualidade de vida prejudicada e prognóstico de cura desfavorável (GARÓFOLO, PETRILLI, 2006).

Os resultados do hemograma não foram trabalhados estatisticamente devido à falta de padronização das datas e influência do período de Nadir, (tempo entre a administração da droga e o aparecimento do menor valor de contagem hematológico). Contudo, foram observados vários parâmetros abaixo dos valores de referência nas coletas 02 e 03, ou seja, durante o tratamento, o que já é esperado visto que as células do sistema hematopoiético, mucosa do trato gastrointestinal e folículos capilares são as mais afetadas pelo tratamento quimioterápico devido as suas altas taxas de divisão (BONASSA, MOTA, GATO, 2012).

Todos os pacientes que realizaram hemograma estavam recebendo QT. No estudo de Peixoto et al., (2015) eles observaram casos de pancitopenia (diminuição global das células brancas, vermelhas e plaquetas) durante QT.

No presente estudo a maioria dos pacientes eram ex-tabagistas (86,3%) e ex-etilistas (90,9%) e a duração média do tabagismo e etilismo foram, respectivamente, 35,7(\pm 20) e 30,8(\pm 10,5) anos; e 95% dos pacientes relataram tabagismo e etilismo concomitantes. No estudo de Almstahl et al., (2018), 61% eram ex-tabagistas e no de Silva et al., (2015), eles observaram predomínio de tabagistas ou ex-tabagistas (100%), etilistas ou ex-etilistas (50%) assim como o hábito de tabagismo e etilismo concomitantes (50%). Apesar de algumas discrepâncias nos percentuais de tabagismo e etilismo, entre os estudos, estes hábitos foram relevantes, enfatizando que são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do CCP (HADDAD e SHIN, 2008). No presente estudo a cachaça (85%) e o fumo industrializado (57,9%), foram predominantes, assim como no estudo de Rocha, Oliveira e Bonan, (2013), onde a cachaça representou 45% e o fumo industrializado 77%. Segundo Hashibe et al., (2007) para o desenvolvimento do câncer a quantidade de álcool ingerida e o tempo de duração do hábito são mais importantes do que o tipo de bebida, assim como a intensidade e a duração do tabagismo. O álcool age como solvente por aumentar a exposição da mucosa a agentes carcinogênicos, elevando a absorção celular dos mesmos. O que poderia explicar o sinergismo entre o consumo de álcool e tabaco no desenvolvimento do câncer (CARRARD et al., 2008). Adutos de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) podem ser formados pelo acetaldeído, um metabólito do álcool, considerado um carcinogênico que pode interferir na síntese e no reparo do DNA (POSCHL, SEITZ, 2004). Aduto é o produto da adição direta de duas ou mais moléculas diferentes, resultando em um único produto de reação contendo todos os átomos de todos os componentes iniciais (CASSIMIRO, 2010). O cigarro contém substâncias carcinogênicas como nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos que podem aumentar o risco de doença. Tais substâncias podem induzir mutações (GALBIATTI et al., 2013). Importante ressaltar que alguns pacientes, com ocupação de lavrador relataram o consumo e início precoce do tabaco devido ao trabalho na lavoura, pois o fumo afastava os insetos.

7.3 Hábitos higiene bucal e dados odontológicos

No presente estudo, a amostra era composta de pacientes com dentes (59,1%) sendo que 23,1% apresentavam lesões cariosas e 38,5% restaurações de amálgama e/ou resina. Uma

parcela significativa era de desdentados totais (40,9%), sendo que 33,3% usavam prótese total (PT) superior e 33,3%, superior e inferior. No estudo de Araújo, Padilha e Boldisseroto (2008), com 30 pacientes com CCP, 23 pacientes tinham mais de 20 dentes perdidos, 12 eram completamente desdentados, sete pessoas possuíam dentes cariados, três possuíam dentes restaurados e quatro possuíam dentes cariados e restaurados; 43% dos pacientes usavam prótese total superior e 23,3% usavam prótese total inferior. Os resultados foram relativamente semelhantes aos nossos. O presente estudo difere do estudo de Almstahl et al., (2018) cuja a média de dentes foi de 25 (± 5).

Todos os pacientes da pesquisa relataram ter passado por uma consulta odontológica em algum período e o motivo mencionado para a consulta, em geral, foi dor. A prevalência de pacientes desdentados totais ou parciais com perda de muitos dentes retrata a saúde bucal precária, seja por motivos financeiros, falta de acesso a serviços de saúde bucal gratuitos, medo, pelo fato de algumas pessoas ainda preferirem extrair os dentes como forma de prevenir ou tratar a ocorrência de dor, chegando até mesmo a se aborrecerem quando os dentistas insistem em propor um tratamento restaurador (NATIONS, NUTO, 2002; apud SILVA, MAGALHÃES, FERREIRA, 2007). É importante destacar que a cárie, um dos principais fatores para perda de dente é uma doença multifatorial e o tempo é um dos fatores correlacionados à sua ocorrência (NEWBRUM 1983, apud LIMA 2007). No presente estudo a faixa etária foi de 58 anos, logo, é de se esperar que nesta faixa etária, em pacientes com saúde bucal precária, a falta de dente parcial ou total esteja presente.

7.4 Dados da doença e do tratamento oncológico

No presente estudo, o tipo histológico predominante foi o carcinoma epidermóide, assim como no estudo de Bragante, Nascimento e Motta (2011), os percentuais encontrados nos dois estudos foram muito similares 95,5% e 96,2%, respectivamente. De acordo com o sistema TNM, observou-se a prevalência de T4 (45,4%), N2 (50%) e metástase ausente (77,2%), ou seja: T4N2M0, assim como estadiamento IV (81,8%) e o sítio predominante foi a orofaringe (40,9%). No estudo de Silva et al., (2015) 60% dos pacientes possuíam a doença em estágios avançados (III e IV), a maioria era T4, não cursaram com metástase. No entanto, seu estudo não apresentou o comprometimento dos linfonodos, o que difere do nosso. No estudo de Almstahl et al., (2018) o sítio mais acometido foi a amígdala (58%), quanto ao tamanho e linfonodos do tumor, os resultados foram T2 (52%), N0 e N2 ambos 30%, foram mais prevalentes, bem como estadiamento IV (42%). Apesar de discrepâncias em alguns valores os estudos descritos acima e o presente corroboram que o câncer de cabeça e pescoço

geralmente é diagnosticado em estágios mais avançados, visto que em todos o estadiamento IV foi o predominante. Algumas possíveis explicações poderiam elucidar os achados como a falta do hábito de consultas odontológicas de rotina, visto que a grande maioria só procura o profissional em caso de dor e o câncer, em seus estágios iniciais, é geralmente indolor (DE HAES et al., 2000). Outros fatores relevantes são a dificuldade de acesso ao serviço de saúde bucal e a falta de atenção dos profissionais que deveriam observar as alterações e/ou queixas do paciente como um todo, não apenas dentes (KOWALSKY, NISHIMOTO, 2000); e também pelo medo do paciente em relação ao diagnóstico, às vezes até percebem alterações na mucosa, porém protelam até que os danos fiquem evidentes (TUCCI et al., 2010).

Na presente pesquisa, a cirurgia prévia foi realizada em 31,8% dos pacientes. A modalidade terapêutica mais utilizada foi quimioterapia e radioterapia concomitantes (59,1%). No estudo de Silva et al., (2015) a maioria dos pacientes também foi submetida a esta modalidade (23,40%). Também no estudo de Almstahl et al., (2018), 36% realizaram radioquimioterapia. Importante destacar que com a predominância do estadiamento IV, a modalidade terapêutica mais indicada seria RT e QT concomitantes, visto que a cirurgia é indicada para tumores em estágios iniciais. Os protocolos quimioterápicos utilizados na RT no presente estudo foram, cisplatina em geral 50 mg IV (77,8%) e protocolo quimioterápico AL SARRAF – composto por Cisplatina (D1) e 5-Fluorouracil IV infusão contínua D1-D4 (22,2%). No estudo de Peixoto et al., (2015) 77% dos pacientes realizaram QT com cisplatina. A radioquimioterapia, sempre que indicada, deve empregar preferencialmente esquema quimioterápico baseado em platina, em monoterapia ou associada com fluoropirimidina. (BRASIL, 2015). A radioterapia combinada com 5-fluorouracila (5-FU), cisplatina, carboplatina e mitomicina C simultâneas como um único medicamento ou em combinações de 5-FU com um dos outros medicamentos aumenta a sobrevida, independentemente do programa de radiação empregado. Para tratamento de carcinoma de células escamosas em pacientes com CCP recorrente e metastático a cisplatina é um dos quimioterápicos mais utilizados (BUDACH et al., 2006).

7.5 Dados sobre os eventos adversos ocorridos durante RT

Internações por intercorrências ocorreram em 31,8% da amostra. As internações duraram em média sete dias, onde foram prescritos antimicrobianos. Eskander et al., (2018) realizaram estudo coorte com 3.898 pacientes tratados para CCE de cabeça e pescoço usando dados administrativos. O objetivo deste estudo foi avaliar as visitas ao departamento de

emergência e hospitalizações não planejadas para esses pacientes durante e imediatamente após o tratamento. Os autores concluíram que pacientes submetidos a tratamento para CCP apresentam internações não planejadas e visitas ao serviço de emergência no período de tratamento. As taxas são maiores em pacientes que recebem radioterapia e quimioterapia concomitantes, o que é corroborado pelo presente estudo onde todos os pacientes que passaram por internações, estavam realizando RT e QT concomitantes. Os efeitos adversos como vômitos, diarreias, alteração do paladar, disfagia e lesões de MO decorrentes do tratamento, podem causar alteração ponderal, levando à anorexia e desnutrição. A desnutrição durante o tratamento pode evoluir para desnutrição grave aumentando as toxicidades da QT e RT, o que resulta em internação (INCA, 2009).

No presente estudo a sonda nasoenteral foi utilizada por 36,4 % dos pacientes, números semelhantes ao estudo de Bragante, Nascimento, Motta (2011) com 26 pacientes com CCP onde o uso de SNE foi observado em 30,8% da amostra. Stokman et al., (2003) em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com 65 pacientes diagnosticados com CCP, sendo 32 placebos e 33 tratados com polimixina E 2 mg, tobramicina 1,8 mg e anfotericina B 10 mg, observaram o uso de alimentação por sonda nasoenteral em seis pacientes (19%) do grupo placebo e em dois pacientes (6%) do grupo tratado. Os efeitos colaterais do tratamento oncológico (radioterapia, quimioterapia, cirurgia) estão associados com inapetência, perda do paladar, afagia, vômitos, ou seja, algum grau de disfunção gastrointestinal, como resultado ocorre diminuição da ingestão de alimentos com consequente perda de peso. A indicação da terapia nutricional segue critérios como a individualidade do paciente, o estado nutricional, o estágio da doença, os efeitos do tratamento e a função gastrointestinal. A SNE está indicada para pacientes realizando tratamento oncológico ativo (quimioterapia e radioterapia), com ingestão oral insuficiente e inadequada. Dentre estes se encontram aqueles com ingestão alimentar <70% do gasto energético estimado por período maior de dez dias e aqueles que não poderão se alimentar por um período maior que sete dias. A via entérica é sempre a via preferencial para pacientes com trato gastrointestinal íntegro (SBNPE, ABN, 2011). Para terapias nutricionais de curto prazo, a sonda nasoenteral está indicada, enquanto as jejunostomia e gastrostomia devem ser indicadas se houver necessidade de período maior do que quatro semanas, como nas situações de obstrução do trato gastrointestinal superior (HERNÁNDEZ et al., 2008).

Sinais clínicos de candidíase foram observados em 45,5% da amostra durante todo o período de realização de RT. É válido destacar que em alguns casos a candidíase clínica foi

observada no paciente, porém o resultado de isolamento de fungos foi negativo, isto porque mediante a identificação visual de candidíase o paciente foi orientado a aumentar a frequência dos bochechos com nistatina ou foi prescrito antifúngico oral e em pacientes internados, por via intravenosa. A coleta com *swab* para isolamento de microrganismos ocorreu depois da realização destes tratamentos, o que pode ter comprometido o isolamento. Importante ressaltar também que para todos os pacientes foram prescritos bochechos diários com nistatina e, mesmo assim, o número de sinais clínicos de candidíase foi considerável (45,5%). Contudo, não se pode afirmar que todos os pacientes realizaram os bochechos diários, apenas que foram prescritos. Todos durante as consultas odontológicas e para a pesquisa relataram estarem fazendo os bochechos com nistatina. Entretanto devido ao fato da grande parcela dos pacientes atendidos no hospital serem carentes, estes podem ter iniciado o uso de nistatina e não ter dado continuidade devido ao gasto e à longa duração do tratamento ou até mesmo não terem comprado. Belazi et al., (2004) mostraram que 77% dos pacientes com carcinoma epidermóide oral submetidos à radiação e que foram afetados pela MO apresentavam aumento significativo em *Candida* spp. nos estágios finais da radioterapia, o que é corroborado pelo presente estudo, visto que o número de isolamento de fungos aumentou na última coleta em comparação com as outras (35,2%). A candidíase bucal é comum em pacientes em tratamento de neoplasias malignas das vias aero-digestivas superiores e pode ocorrer com frequência em pacientes que recebem quimioterapia e/ou radioterapia. O gênero *Candida* pode ser encontrado na microbiota oral indígena e alguns fatores podem favorecer o crescimento desse patógeno oportunista, como no caso de pacientes irradiados, a queda no fluxo salivar e outra possível explicação é uma atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos (JHAM, FREIRE, 2006).

7.6 Dados sobre Mucosite Oral

No presente estudo o grau de MO predominante foi o III (68,1%). Vale ressaltar que apenas o paciente #10 apresentou MO grau IV e o tratamento oncológico era paliativo, a localização do tumor era boca, logo, esta foi toda irradiada e o paciente também estava realizando RT e QT concomitante. Dos quatro pacientes que realizaram RT sem QT (#11, #15, #18, #22), três apresentaram MO grau III (#11, #18, #22). Vale destacar que a localização do tumor da paciente #15 era laringe. Mais da metade (66,7%) dos pacientes que realizou QT concomitante à RT, independente de cirurgia prévia, apresentou MO grau III. Agentes antimetabólitos e agentes alquilantes causam uma maior incidência e severidade de MO (BARASCH, PETERSON, 2003). Segundo Caballero et al., (2012) o uso simultâneo de

radioterapia e quimioterapia resultam em um quadro de mucosite mais grave e prolongada. A MO induzida por quimioterapia surge em duas semanas e tem resolução em 21 dias após a administração dos quimioterápicos, já as induzidas pela radioterapia permanecem pelo menos duas semanas após o término da RT e uma das complicações mais comuns é a maior predisposição à bacteremia, septicemia e fungemia.

Araújo et al., (2015) realizaram um estudo exploratório descritivo, transversal e quantitativo, com 213 pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia em dois serviços de oncologia, um filantrópico e outro privado. Os graus mais acentuados de mucosite foram III e IV, assim como os deste estudo. Todos os pacientes do presente estudo apresentaram algum grau de MO em algum momento, ao longo da radioterapia, o que é corroborado por Montserrat et al., (2006) que a MO ocorre em quase todos os pacientes que recebem terapia de radiação na região de cabeça e pescoço.

Almstahl et al., (2018) avaliaram a presença de MO em 33 pacientes com CCP, graus III e IV estavam presentes em 61% dos pacientes com tumores em estágios III e IV, corroborando com os achados do presente estudo, onde as lesões de MO grau III e IV foram observadas em 71,4% dos pacientes em estágios III e IV. À medida que as sessões de RT foram aumentando, aumentou também o grau de MO, confirmando que o curso da MO induzida por radiação depende da dose cumulativa (BENTZEN et al., 2001). No presente estudo a MO grau III, começou a surgir a partir da segunda semana, com dose entre 14,4 e 27 Gy para aqueles que receberam dose curativa e sem laser e com dose entre 20 e 37,5 Gy para RT paliativa, sugerindo que as lesões ulcerativas surgem entre 20-30 Gy (TREISTER, SONIS, 2007).

A laserterapia profilática foi realizada em 22,7% da amostra e o maior grau de MO apresentado por estes pacientes também foi grau III (80%), enquanto nos que não realizaram o procedimento o percentual foi de 64,7%. Nos pacientes que realizaram o laser, a MO grau III surgiu entre 16-23 dias (28,8 a 41,4 Gy), nos que não realizaram, a MO grau III surgiu entre 8-15 dias (14,4 – 27 GY) corroborando com o estudo de Bensadoun e Ciais (2002), onde o laser atrasou o início do desenvolvimento de MO. O paciente #13 que realizou laser profilático apresentou, na coleta 02, o grau 0 de MO. Todavia é importante ponderar que a ausência de MO nesta ocasião pode ter sido influenciada pelo fato do paciente ter ficado sete dias corridos sem RT. Neste mesmo período, como se encontrava em outra cidade, ele também não realizou sessões de laserterapia. A fotobiomodulação aumenta o metabolismo celular, estimulando a atividade mitocondrial, possuindo ação analgésica, anti-inflamatória e

reparadora da lesão nas mucosas sendo importante para a prevenção de MO (SANTOS et al., 2010).

É válido destacar que os sintomas são subjetivos e podem ser influenciados pela maneira como o paciente encara toda a situação e tratamento. Ao profissional cabe a aferição dos sinais e no caso da pesquisa, a anotação e relato dos sintomas. Diante disso, alguns sintomas como dor que compõem o diagnóstico para graduação da MO podem ter sido sub ou superestimados. Assim como o tipo de alimentação realizada pelo paciente, se estava alimentando normal, apenas líquido ou se não estava conseguindo se alimentar. Muitos pacientes têm receio em relação ao uso SNE, isto pode ter influenciado sua resposta quando questionado sobre a sua alimentação. Destaca-se, que no decorrer da pesquisa, a pesquisadora tentou retratar ao máximo a realidade dos pacientes.

7.7 Dados microbiológicos

De acordo com as diretrizes da MASCC/ISOO o uso de antimicrobianos para tratamento de MO não é recomendado devido aos dados conflitantes, com relação aos seus benefícios para os pacientes (LALLA et al., 2014; MIGLIORATI et al., 2013; NICOLATAU-GALITIS et al., 2013; PETERSON et al., 2013). Em caso de febre durante o tratamento oncológico no HCM, o paciente foi internado e em geral prescrito medicações como cefepima, vancomicina, piperacilina + tazobactan. No presente estudo foi observada a resistência de alguns microrganismos a estes medicamentos e também a meropenem (carbapenêmico). Os carbapenêmicos são considerados fármacos de reserva, empregados como último recurso no tratamento de infecções causadas por Gram-negativos resistentes aos demais betalactâmicos ou a outros antibacterianos (RUPP, FEY, (2003) apud NEVES et. al., 2011).

Amostras de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* sp. coagulase negativa podem apresentar o gene cromossômico, *mecA*, que codificam as proteínas ligadoras de penicilina (PBP), por alternativas com baixa afinidade aos betalactâmicos (PBP2a). Os estreptococos apresentam habilidade para codificar seis PBPs diferentes que reduzem a afinidade à penicilina. A resistência adquirida aos antimicrobianos glicopeptídeos, como a vancomicina e a teicoplanina, tem como base a alteração do sítio de ligação deste, diminuindo a afinidade de ligação do antimicrobiano. (DZIDIC, SUSKOVIC, KOS, 2007). A resistência aos carbapenens em bastonetes Gram-negativos pode ser decorrente da diminuição da permeabilidade da membrana externa aos antimicrobianos, pela perda ou expressão reduzida de proteínas de membrana externa e, pela hiperexpressão de bombas de efluxo, que reduzem a

concentração de antimicrobiano no interior das células e pela produção de diferentes classes de enzimas betalactamases (ANVISA, 2013).

No presente estudo observou-se uma mudança na microbiota oral no decorrer da radioterapia. Antes do início da RT (coleta 01), os cocos Gram positivos predominavam (68,2%). Na coleta 02, houve aumento de bastonetes Gram negativos (31,8%), mas os CGP ainda predominaram (40,9%). Ocorreu, também, um aumento no isolamento de fungos (22,7%). Contudo na coleta 03, o isolamento de BGN elevou e o valor foi igual para ambos (CGP e BGN) 47,1%. O isolamento de fungos também aumentou ao longo das coletas. No estudo feito por Kamath et al., (2002) foi observado, também, que a microbiota indígena foi significativamente reduzida em pacientes com câncer em comparação com o grupo controle devido à terapia de radiação.

Os CGP isolados mais frequentemente na pesquisa foram *Streptococcus* e *Staphylococcus*. Os *Streptococcus* colonizam o trato respiratório superior (MURRAY, ROSENTHAL, PFALLER, 2013) e formam o maior grupo de bactérias existentes na boca (TOPAZIAN, GOLDBERG, HUPP, 2002). Na era pré-antibiótica os *Streptococcus* foram os maiores causadores de infecção relacionadas à assistência à saúde, causando surtos de infecção e morte de puérperas. Atualmente, apesar de não ser um importante causador de infecção relacionada à assistência à saúde, podem causar doenças muito graves e muitas vezes letais, mesmo em pacientes imunocompetentes (ANVISA, 2013).

Staphylococcus aureus foi isolado apenas do paciente #13 na coleta 02 e foi resistente apenas à penicilina, que segundo a literatura em geral se deve a produção de betalactamases e foi sensível a todos os demais antimicrobianos testados. Ressalta-se a sensibilidade à vancomicina que tem sido utilizada para tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (LUNA et al., 2010). Desde a fase de amamentação, indivíduos sadios são colonizados por *Staphylococcus aureus* e podem abrigar o microrganismo na nasofaringe e pele. A partir desses sítios, podem contaminar objetos inanimados ou pacientes por contato direto ou por aerossol (ANVISA, 2013). Em caso de comprometimento das barreiras naturais, isto é, pele e mucosas, por trauma ou cirurgia, pode se alojar no tecido e provocar uma lesão local. Deste modo, principalmente em hospitais, o hospedeiro assintomático pode ser um paciente, um visitante, ou mesmo um profissional de saúde. *Staphylococcus aureus* é frequentemente isolado de feridas cirúrgicas infectadas, que podem representar focos para desenvolvimento de infecções sistêmicas (CAVALCANTI et al., 2005). Os estafilococos coagulase-negativa fazem parte da microbiota da pele e membranas mucosas de seres

humanos e podem ter potencial patogênico se tiverem acesso ao tecido do hospedeiro por trauma da barreira cutânea, inoculação por agulhas ou implante de materiais médicos (ANVISA, 2013).

Soni, Parihar e Soni (2017), em estudo com 110 pacientes a partir de amostra da saliva isolaram bactérias Gram negativas em 63,6% dos pacientes em radio/quimioterapia. Entre os gêneros mais isolados no referido estudo destaca-se *Pseudomonas* (32,3%) e *klebsiella* (29,4%). No presente estudo foram recuperados *Klebsiella* (30%), *Enterobacter* (25%), *Pseudomonas* (15%), números semelhantes, mas que contrastam com o estudo feito por Yamashita et al., (2013) sendo *Staphylococcus aureus* e *Candida* spp. os mais isolados. Segundo Sonalika et al., (2012) *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida* podem contribuir para a exacerbação da mucosite.

No estudo de Soni, Parihar e Soni (2017), *Candida* foi mais isolada durante a radioquimioterapia (63,6%), no presente estudo ocorreu o mesmo, durante a RT houve aumento no isolamento de leveduras (35,2%). *Candida tropicalis* foi a espécie mais prevalente pelos autores, ao contrário do presente onde *Candida albicans* (22,7%) foi a maioria. Dos 110 pacientes da pesquisa mencionada, em 71% foi isolado um único microrganismo, enquanto os restantes tiveram etiologia polimicrobiana, o resultado foi relativamente semelhante ao presente, sendo que em 63,7% da amostra foi isolado um único microrganismo.

Microrganismos multirresistentes foram recuperados em 44,3% das amostras bacterianas. Os microrganismos multirresistentes em geral são definidos como aqueles resistentes a pelo menos um agente de três ou mais classes de antimicrobianos (ANVISA 2015). De acordo com ANVISA 2015, os principais microrganismos caracterizados como multirresistentes no ambiente dos serviços de saúde são *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, Enterobactérias produtoras de carbapenemases e betalactamase de espectro ampliado (ESBL), *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (ORSA) e metilicina (MRSA). Na coleta 03 foi recuperado do paciente #7 *Pasteurella pneumotropica* resistente a quase todos os antimicrobianos testados (10 de 16 e dois com resistência intermediária), inclusive a meropenem. Esta bactéria, a princípio, não tem relação com o ambiente hospitalar e o paciente do qual este microrganismo foi isolado, também não passou por internação, o maior grau de MO identificado foi o grau II. Tirmizi, Butt e Molitoris (2012) relataram o primeiro caso de endocardite da válvula tricúspide por *Pasteurella pneumotropica* em uma paciente afro-americana de 34 anos. A paciente relatou infestação de roedores no seu trabalho e

os autores acreditam que ela tenha inalado o organismo durante esta infestação. Eles relatam também que este microrganismo é comum no trato respiratório de gatos, cachorros e roedores e sua transmissão em seres humanos é rara e se dá pelo contato com animal.

Microrganismos relacionados à infecção nosocomial foram isolados em 50% dos pacientes. O Ministério da Saúde define infecção relacionada à assistência à saúde como aquela adquirida após admissão do paciente e cuja manifestação ocorreu durante a internação ou após a alta, podendo ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. Os gêneros e espécies das enterobactérias de importância clínica, relacionadas à infecção nosocomial são: *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* e *Providencia* (ANVISA, 2013). Pacientes imunodeprimidos, são considerados mais vulneráveis e mais susceptíveis às infecções nosocomiais quando comparados com pacientes com o sistema imunológico preservado (JACOBY et al., 2010). O paciente oncológico é submetido a várias internações, e a diversos procedimentos diagnósticos e terapêuticos que prolongam sua permanência em ambiente hospitalar e, conseqüentemente são expostos à colonização por microrganismos virulentos e muitos deles resistentes aos antimicrobianos (SANTOS et al., 2012). Os fungos de importância médica mais frequente nas infecções hospitalares são *Candida albicans* e o gênero *Aspergillus*. Os fungos são responsáveis por aproximadamente 8% das infecções relacionadas à assistência (ANVISA, 2004).

Entre os BGN isolados no estudo a família das *Enterobacteriaceae* foram prevalentes, concordando com o estudo de Schuurhuis et al., (2016) estudando 82 pacientes com CCP. Os autores observaram um aumento na prevalência de bastonetes entéricos e espécies de *Candida* nos grupos tratados com RT e QT associadas, durante o tratamento. As enterobactérias representam 80% ou mais de todos os Gram-negativos de importância clínica isolados na rotina microbiológica. Muitas espécies de enterobactérias são patogênicas para o homem causando vários tipos de doenças. Nas infecções relacionadas à assistência à saúde, os gêneros e espécies predominantemente isolados, representando 99% das enterobactérias de importância clínica, são *Salmonella*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* e *Morganella morganii* (ANVISA, 2013).

Os bastonetes Gram-negativos não fermentadores são microrganismos que se caracterizam por serem incapazes de utilizar carboidratos como fonte de energia a partir de fermentação, degradando-os pela via oxidativa (ANVISA, 2013). As infecções causadas por

estes microrganismos têm origem endógena ou exógena, dependendo de diversos fatores, como o uso de substâncias imunossupressoras. Os principais representantes são *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Esses microrganismos estão relacionados predominantemente com infecções nosocomiais (DELIBERALI et al., 2011). No paciente #3 foi isolado *Stenotrophomonas maltophilia* na coleta 03, ele havia passado por uma internação devido à febre, sete dias antes da data da coleta. O microrganismo isolado foi sensível ao antimicrobiano testado (sulfametoxazol / trimetoprima). Esta é a droga de escolha para o tratamento de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* (RODRIGUES, GIOIA, ROSSI et al., 2011) Apisarnthanarak et al., (2003) realizaram um estudo em 13 pacientes com bacteremia e a mucosite oral grave foi considerada fator de risco significativo para bacteremia por *Stenotrophomonas maltophilia*. Os fatores de risco para infecção incluem uso de terapia antimicrobiana de amplo espectro, imunossupressão, leucemias, neutropenia pós-quimioterapia, mucosite do trato gastrointestinal (TGI), uso de dispositivos intravasculares e outros. Este microrganismos é considerado um patógeno nosocomial emergente, principalmente em pacientes imunocomprometidos. (CORZO-DELGADO, GOMEZ-MATEOS, 2006).

Nas coletas 02 e 03 foi isolado *Pseudomonas aeruginosa* do mesmo paciente (#19). A distância entre as coletas 02 e 03 foi de aproximadamente 12 dias. Isto ocorreu porque este paciente parou o tratamento radioterápico antes do planejado, para uma nova avaliação, devido ao tamanho do tumor. No intervalo entre as coletas, passou por internação de três dias devido a problemas relacionados à jejunostomia e febre. No paciente #6 foi isolado *Pseudomonas* spp. na coleta 03, este gênero é relacionado à infecções e doenças em seres humanos, principalmente em pacientes com o sistema imunológico comprometido (HIRSCH, TAM, 2011). *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais agentes de infecção nosocomial em hospitais brasileiros (FIGUEIREDO-MENDES et al., 2005.) Esse microrganismo pode apresentar resistência natural ou adquirida a um grande número de antimicrobianos utilizados na prática clínica (YONEDA et al., 2005). Os principais mecanismos de resistências mencionados são: bomba de efluxo, produção de enzimas que inativam aminoglicosídeos e a produção de betalactamases (TAM et al., 2010). As bombas de efluxo são codificadas por elementos genéticos localizados em cromossomos e em algumas espécies elas têm sido detectadas em plasmídeos, o que pode facilitar a propagação dos genes, contribuindo para a resistência intrínseca e adquirida, permitindo à bactéria sobreviver em ambientes hostis, como, por exemplo, na presença de antimicrobianos e desinfetantes (POOLE, 2005). Diferentemente da resistência aos betalactâmicos pela produção de betalactamases, as

enzimas que conferem resistência aos aminoglicosídeos agem modificando quimicamente a estrutura do antimicrobiano, antes que este se ligue a seu alvo (subunidades do ribossomo) (NEVES et al., 2011).

Os carbapenêmicos são betalactâmicos de amplo espectro, com atividade bactericida, utilizados no tratamento de infecções provocadas por amostras multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. São mais estáveis diante da maioria das betalactamases, incluindo as de amplo espectro (ESBL), por essa razão, os carbapenêmicos são considerados fármacos de reserva, frequentemente empregados como último recurso no tratamento de infecções causadas por Gram-negativos resistentes aos demais betalactâmicos ou a outros antibacterianos (RUPP, FEY, (2003) apud NEVES et. al., 2011). Porém no Brasil emergem casos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a estes antibacterianos (NEVES et al., 2011). No presente estudo todas as amostras de *Pseudomonas* isoladas foram sensíveis aos carbapenêmicos.

Na coleta 02 foi isolado *Acinetobacter ursingii*, recuperado no paciente #10, o único que apresentou MO grau IV. O microrganismo foi sensível a todos os antimicrobianos testados (amicacina, ampicilina, ampicilina / sulbactam, ceftazidima, cefoxitina, ciprofloxacina, colistina, cefepima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetil, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina/ tazobactan, sulfametoxazol/trimetoprima,). O estudo de Soni, Parihar, Soni (2017), mostrou que o isolamento dos gêneros *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* foi significativamente elevado.

No presente estudo, leveduras foram isoladas em 11,7% dos pacientes que apresentavam MO grau III, ao final da radioterapia (coleta 03), o que contrasta com estudo o realizado por Simões, Castro e Cazal (2011) com 21 pacientes com CCP. Os autores colheram amostras da mucosa jugal direita e observaram a presença de *Candida* em 92,3% dos pacientes que apresentaram graus leves de MO (I e II) e em 100% dos pacientes que apresentaram graus severos (III e IV). Segundo os autores houve uma correlação positiva entre MO e colonização fúngica por *Candida*. Jham et al., (2007) estudou 21 pacientes e amostras da saliva, antes, durante e imediatamente após a RT, foram colhidas. Os autores observaram que a colonização por *Candida* aumentou continuamente durante a radioterapia, o que está em linha com o presente estudo. Leveduras são capazes de colonizar o homem e animais e, frente ao desbalanço parasita-hospedeiro, podem causar diversos quadros infecciosos com formas clínicas localizadas ou disseminadas. Dentre as centenas de espécies descritas, leveduras do gênero *Candida* são importantes agentes de infecção relacionada à

assistência à saúde. Hospitais norte-americanos com sistema de vigilância operante notificaram espécies de *Candida* como o sexto patógeno nosocomial e a quarta causa mais comum de infecções de corrente sanguínea, adquiridas em hospitais (ANVISA, 2013).

Mecanismos de resistência pela produção de ESBL, AmpC e pela indução de resistência a clindamicina D-teste foi observado em 22,7% dos microrganismos isolados. *Enterobacter cloacae complex* betalactamases de espectro ampliado foi isolado na coleta 01, ou seja, antes do início da RT. Este microrganismo foi recuperado do paciente #16 que realizou cirurgia como tratamento principal, passou por sete dias de internação e a coleta foi realizada 36 dias após o procedimento. Nas coletas 02 e 03 neste mesmo paciente foi isolado *Klebsiella pneumoniae*. O paciente faleceu aproximadamente três semanas após o fim da radioterapia. Sabe-se que amostras clínicas de enterobactérias, especialmente *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, podem produzir uma enzima mediada por plasmídeos denominada ESBL que hidrolisa penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos (ANVISA, 2008).

Na paciente #25, na coleta 01, foi isolada *Klebsiella pneumoniae*, já na coleta 02 com a paciente realizando RT e QT concomitantes, foi recuperada *Klebsiella pneumoniae* ESBL (ANEXO V). Após aproximadamente 15 dias, a paciente internou devido à febre, fez hemocultura, seguindo o protocolo do hospital e o resultado foi negativo. Durante a internação a referida paciente fez uso de antimicrobiano e, na coleta 03, foi isolado *Granulicatella elegans*. A primeira coleta foi na mucosa jugal esquerda e a segunda e terceira no lábio inferior. Há a necessidade de estudos moleculares para entender se essa resistência foi transitória ou plasmidial. Em estudo *in vitro*, realizado em modelo experimental de *Galleria melonella* por Vanhoecke et al. (2016), *Klebsiella oxytoca* irradiada foi mais virulenta do que as não irradiadas, indicando que a irradiação pode ter um impacto nas características funcionais de espécies microbianas.

No presente estudo foram isolados microrganismos produtores de ESBL (*Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae*). Dentre os mecanismos de resistência adquiridos mais frequentes entre as enterobactérias, destacam-se os associados à resistência aos betalactâmicos, pela hiperexpressão de betalactamases cromossômicas ou presença de betalactamases de espectro ampliado, às fluoroquinolonas, pelas mutações nos genes *gyrA* e *parC*, presença do gene *qnr*, e aos aminoglicosídeos pela produção de enzimas que modificam estes agentes. A resistência a alguns antimicrobianos, especialmente betalactâmicos, é frequentemente encontrada em enterobactérias provenientes de infecções em pacientes hospitalizados. (ANVISA, 2008).

Na coleta 02 foi isolado no paciente #23 *Streptococcus oralis* D-teste positivo, que ocorre quando a eritromicina presente no disco difunde-se pelo meio de cultura e induz a resistência à clindamicina, resultando em um achatamento do halo de inibição, adjacente ao disco de eritromicina, com a forma da letra D (efeito D) (AMORIM et al., 2009) No paciente #2, na coleta 03, foi isolado *Staphylococcus coagulase negativa* D- teste positivo.

Na coleta 03 foi isolada *Serratia marcescens* AmpC do paciente #5. As amostras bacterianas pertencentes aos gêneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* e a espécie *Proteus vulgaris* são reconhecidamente produtores de betalactamases do tipo AmpC. Estas enzimas são codificadas pelo gene AmpC e sua produção pode ser induzida quando estes isolados clínicos são expostos a agentes betalactâmicos (ANVISA,2008). A hiperprodução desta enzima pode acarretar hidrólise de cefalosporinas, como ceftazidima e ceftriaxona, ocasionando falência terapêutica durante o tratamento com estes agentes. As cefalosporinas de quarta geração e os carbapenens são mais estáveis à hidrólise pelas enzimas do tipo AmpC (ANVISA, 2008).

Em lesões de MO grau III, foram isoladas *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens* AmpC, *Pseudomonas aeruginosa*, e em lesão de MO grau IV foi recuperado *Acinetobacter ursingii*. Em todos os pacientes que estes microrganismos foram isolados, foi observado sinais de dor e debilidade acentuada.

A irradiação das glândulas salivares torna a saliva residual viscosa e aderente a mucosa e os dentes. Diante disso e da dificuldade de deglutição, outro sintoma comum nestes pacientes, é observado que alguns pacientes, geralmente de baixa escolaridade e renda, passam a utilizar principalmente pano (toalha, pano de prato, outros) para retirarem o excesso de saliva. É importante ressaltar que muitas vezes este pano fica pendurado nos ombros dos pacientes ou nas cadeiras onde eles sentam. Esta situação pode facilitar a infecção cruzada entre os pacientes e o ambiente hospitalar. Os pacientes são orientados sobre os riscos desta atitude, porém a mesma é recorrente.

Apesar das discrepâncias de alguns valores dos dados da MO e dos tipos de microrganismos isolados nos diferentes estudos e em comparação ao presente, há um consenso da prevalência da MO em graus mais acentuados, como III e IV e do isolamento de microrganismos, destacando-se os considerados patógenos oportunistas. Pesquisas futuras são importantes para uma melhor compreensão destes achados.

8 CONCLUSÃO

- Na população estudada o CCP foi mais frequente em homens, brancos, com cerca de 58 anos, baixo nível de escolaridade, lavradores e com renda de até um salário mínimo.
- A comorbidade mais prevalente foi hipertensão arterial. Houve uma forte correlação positiva entre os valores aferidos de IMC, sendo estatisticamente significativo o IMC da primeira coleta em relação ao da segunda ($r = 0,83$ e $p < 0,01$) e o da segunda, em relação ao da terceira ($r = 0,93$ e $p < 0,01$). A perda de peso antes do início da radioterapia foi relatada por 68,2%, com a média de 8,4 kg ($\pm 7,03$).
- O hábito de tabagismo e etilismo isolados e concomitantes foi predominante, assim como ex-tabagistas (86,3%), ex-etilistas (90,9%). A média de duração do tabaco e álcool foram respectivamente 35,7 anos ($\pm 20,1$)/ 30,8 anos ($\pm 10,5$).
- Todos os pacientes relataram escovar os dentes e ou higienizar a boca, 40,9% eram desdentados totais. A média de dentes na boca era de 8,1 dentes (± 10). Dos pacientes com dentes 84% não tinham molares, incisivos ou molares e incisivos, o que não permitiu a realização do IHOS. Houve uma forte correlação negativa entre o número de dentes e a idade ($r = -0,62$ e $p < 0,01$), sugerindo que com o aumento da idade houve uma diminuição do número de dentes.
- O carcinoma de células escamosas ou epidermóide foi predominante (95,5%), assim como o câncer de orofaringe (40,9%). A maioria dos pacientes 81,8% descobriu a doença em estágios mais avançados (IV). A modalidade terapêutica mais utilizada foi QT concomitante com RT (59,1%).
- 68,1% da amostra apresentou MO grau III e um paciente apresentou grau IV.
- Internações por intercorrências ocorreram em 31,8 % da amostra e o uso de SNE ocorreu em 36,4%.
- Inicialmente, CGP predominaram (68,2%) e, posteriormente, diminuíram e os BGN, aumentaram (47,1%); o mesmo ocorreu com as leveduras (35,2%). Houve isolamento de microrganismos multirresistentes em 44,3% das amostras bacterianas e de patógenos oportunistas e relacionados às infecções nosocomiais durante a RT em 50% dos pacientes.

PERCEPÇÃO PESSOAL DO ESTUDO REALIZADO:

O hábito de tabagismo e etilismo isolados ou concomitantes foi predominante no presente estudo, reforçando a relação existente entre estes hábitos e a ocorrência de câncer, já descritas por vários autores. Corroborando inúmeros estudos, a maioria dos pacientes descobriu a doença em estágios mais avançados, o que justifica QT concomitante com RT ser a modalidade terapêutica mais utilizada, uma vez que a cirurgia é geralmente indicada para tumores ressecáveis, em estágios iniciais, visando não mutilar o paciente. Destaca-se a importância do incentivo de consultas de rotina ao dentista e facilitação do acesso da população a estes profissionais, bem como a capacitação destes, ainda na graduação, para avaliar/diagnosticar e/ou encaminhar possíveis lesões cancerizáveis. Também é importante investir em técnicas mais eficazes no tratamento de pessoas com fobias a procedimentos odontológicos, para que esta parcela da população também possa ser atendida, favorecendo o diagnóstico precoce CCP, quando a chance de cura é maior. O levantamento epidemiológico e comportamental dos pacientes com CCP é fundamental para traçar perfis de grupos de risco e, assim, realizar campanhas de prevenção mais dirigidas.

Algum grau de MO foi observado em todos os pacientes da pesquisa, em algum momento da RT, o que reforça estudos que afirmam que em pacientes com CCP, a MO é um efeito adverso recorrente. Apesar de presente, graus mais graves, com lesões ulcerativas, não ocorreram em todos os pacientes. A necessidade de uma melhor compreensão da MO para que tratamentos mais assertivos sejam ministrados é de alta prioridade e urgência, seja para conforto e alívio do paciente, seja para prevenir infecções secundárias que colocam em risco o tratamento oncológico e a saúde geral do paciente.

Os resultados microbiológicos sugerem uma redução de microrganismos da microbiota indígena e associados à saúde bucal, e o aumento de patógenos oportunistas, o que poderia influenciar na evolução da mucosite oral e no estado de saúde geral do paciente.

Percebeu-se, ao final do trabalho, que algumas limitações foram marcantes e podem concorrer para a presença de viés na apresentação dos resultados. A primeira limitação observada foi o pequeno número da amostra, devido ao curto espaço de tempo da pesquisa (dois anos de mestrado), ao longo período de tratamento e principalmente à especificidade dos pacientes oncológicos que passam por limitações físicas, psíquicas e emocionais. Este pequeno número dificultou a realização de tratamentos estatísticos mais consistentes. Outros pontos relevantes notados foram a heterogeneidade da localização do tumor, do tipo de

tratamento, estadiamento, dentre outros. Os resultados microbiológicos fornecidos pelo Laboratório, observados pelo crescimento abundante de diferentes morfotipos, impossibilitou o conhecimento do real resultado, pois sendo este liberado com o laudo de “Cultura mista”. Acredita-se que a referida limitação seja devido à inovação do presente estudo em avaliar o perfil microbiológico de lesões de mucosite, que não faziam parte da rotina do hospital; portanto, apesar deste fato, aceitou-se o laudo do Laboratório. Pelos motivos mencionados, sugere-se a realização de pesquisas futuras mais abrangentes, com uma amostra de pacientes maior e mais homogênea. Poder-se-á, assim, contribuir para uma melhor compreensão da possível correlação do ambiente bucal irradiado, com a lesão de MO e a presença de microrganismos, principalmente aqueles considerados oportunistas e que são associados à infecção nosocomial. Uma vez que os pacientes oncológicos são mais suscetíveis à ação destes microrganismos, devido à imunossupressão, acredita-se que as novas investigações contribuirão enormemente para a minimização de agravos no mencionado grupo.

O diagnóstico do câncer por si só provoca danos, principalmente, emocionais ao paciente, associado a isso, encontram-se os efeitos colaterais do tratamento, tão debilitantes e agressivos. Diante disso, toda ajuda, suporte e estudos que proporcionem conforto a estes pacientes devem ser avaliados, visando proporcionar apoio e melhoria da qualidade de vida neste momento tão difícil e delicado de suas vidas.

9 PARTICIPAÇÕES E APRESENTAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1- Participação e apresentação de pôster:

6º Simpósio Internacional de Microbiologia clínica;

Realizado em São Paulo nos dias 11 e 12 de agosto 2018.

Pôster intitulado:

MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF HEAD AND NECK CANCER PATIENTS IN THE PRESENCE OF RADIOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS.

(Demais autores e dados, vide ANEXO VI).

2- Participação e apresentação de pôster:

V Simpósio de Microbiologia da UFMG;

Realizado em Belo Horizonte, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, nos dias 05 06 de setembro de 2018.

Pôster intitulado:

LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E MUDANÇAS NA MICROBIOTA ORAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA.

(Demais autores e dados, vide ANEXO VI).

10 PRODUTOS FINAIS PROPOSTOS

A partir do presente estudo propõe-se como produto para a área profissional da Odontologia o TCLE utilizado e que poderá ser utilizado em outros estudos com perfil semelhante (APÊNDICE III).

Também é proposto como produto os resultados da pesquisa, visando o acesso e conhecimento dos profissionais da área acerca do tema.

O principal produto do presente estudo é o questionário/ ficha clínica proposto (a), que poderá ser utilizado (a) em instituições públicas e privadas, hospitais e serviços odontológicos que atendam pacientes com câncer de cabeça e pescoço para a coleta de dados gerais e relacionados à patologia bem como de hábitos de saúde bucal (APÊNDICE IV).

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEGG P. T. G. M, SILVA L. L. Controle de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva: estudo retrospectivo. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. Londrina jan/jun. 2011, v. 32, n. 1, p. 47-58.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) Orientações gerais para a implantação da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=3&y=3&_3_keywords=NOTA+T%C3%89CNICA+GVIMS%2FGGTES%2FANVISA+No++02%2F2015&_3_formDate=1441824476958&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_status=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format= Acesso em 11 nov 2018.

_____. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 6: Detecção e identificação de bactérias de importância médica Brasília: 2013. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/manuais/2> Acesso em: 13 set 2018.

_____. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013. 46p.: il.9 volumes Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/manuais/2> Acesso em: 13 set 2018.

_____. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 5: Tecnologia em Serviços de Saúde: Descrição dos Meios de Cultura Empregados nos Exames Microbiológicos /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013. 95p.: il.9 volumes Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/tecnologias-em-servicos-de-saude-descricao-dos-meios-de-cultura-empregados-nos-exames-microbiologicos> Acesso em: 13 set de 2018.

_____. Guia de boas práticas em Microbiologia Clínica. Módulo 5: Teste de sensibilidade dos antimicrobianos Anvisa 2008 Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/sta5.htm Acesso em: 13 set 2018.

ALMSTAHL A. et al., Mucosal microflora in head and neck cancer patients. **Int J Dent Hyg**. 2018 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29766652> Acesso em 15 set 2018.

ALSHADWI A. et al Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. **J Oral Maxillofac Surg**. 2013 Nov;71(11):1853-60.

AMORIM et al., Resistência induzível à clindamicina entre isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* **O Mundo da Saúde**, São Paulo: 2009;33(4):401-405.

APISARNTHANARAK A. et al., Risk Factors for *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia in Oncology Patients: A Case–Control Study **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Vol. 24, No. 4 (April 2003), pp. 269-274 Disponível em: https://digitalcommons.wustl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1908&context=open_access_pubs Acesso em: 13 set de 2018.

ARANTES T. et al. Avaliação da colonização e perfil de resistência de *Staphylococcus aureus* em amostras de secreção nasal de profissionais de enfermagem. **Rev Bras Farm** Fev 2013. 94(1): 30-34.

ARAÚJO S.N.M et al., O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem **Rev. Latino-Am.** Mar-Abri 2015;23(2):267-74

ARAÚJO S.S.C, PADILHA D.M.P, BOLDISSEROTO J., Avaliação da condição de saúde bucal e da qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos em hospital public de Porto Alegre **Rev Bras Cancerologia** 2009; 55 (2): 129-132

ARORA H. et al., Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** Oral Radiol Endod 2008; 105(2):180-6.

ALVARENGA M. L. M et al., Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** 2008; 74 (1) 68-73.

BASSANI D.; LUNARDELLI A.N. Condições Periodontais. In: Antunes JLF, Peres MA. **Epidemiologia da Saúde Bucal: fundamentos de Odontologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. Cap.5, p.68-82

BARASCH A., PETERSON D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral Oncol** 2003; 39:91–100.

BELAZI, M. et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. **Oral Microbial Immunol** 2004. 19(6): 347–351.

BENSADOUN R.J., CIAIS G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. **J Oral Laser Appl** 2002; 2(2):115-20.

BENSADOUN, R.J. et al. Chemotherapy and radiotherapy induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, 2001. v. 258, p.481-7.

BENTZEN, S.M. et al., Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. **Radiother Oncol** 2001. 60:123–135.

BISHT M.; BIST S.S. Human papilloma virus: a new risk factor in a subset of head and neck cancers. **J Cancer Res Ther** 2011; 7(3): 251-5.

BOEHM A. et al., A Current therapy options in recurrent head and neck cancer. **HNO** 2010;58(8):762-9

BONASSA, E. M. A., MOTA L.M.S., GATO M. I.R. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. In: Terapia antineoplásica 2012. 4ªed. São Paulo: Atheneu p.17-37.

BORGES, L. C. AST e TSB – Formação e prática de equipe Auxiliar. In; BIANCA LANA, H.; ROJAS, M. M. Saúde Bucal. 1º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap 6, p 72-105.

BRAGANTE K.C., NASCIMENTO D.M., MOTTA N.W., Avaliação dos efeitos agudos da radioterapia sobre os movimentos mandibulares de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Rev Bras Fisioter. 2011. Disponível em: <
http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v16n2/pt_aop014_12.pdf> Acesso em 30 out 2018.

BRASIL Portaria Nº 516, de 17 de junho de 2015 Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço Disponível em: <
<http://conitec.gov.br/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>> Acesso em: 23 set de 2018.

_____ Resolução da diretoria colegiada **RDC nº222**, de 28 de março de 2018.

BUDACH W. et al., A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. **BMC Cancer.** 2006; 6:28.

BULTZINGSLOWEN, I. et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. **Support Care Cancer.** Jun 2006 14(6): 519-27.

CABALLERO et al.; Cancer treatment- -induced oral mucositis: a critical review. **Int. J. Oral Maxillo fac. Surg.** 2012; 41: 225-38.

CARRARD et al., Álcool e câncer bucal: considerações sobre os mecanismos relacionados. **Rev Bras Cancerologia.** 2008. 54:49-56

CARLI .L.; Características clínicas, epidemiológicas e microscópicas do Câncer bucal diagnosticado na universidade federal de Alfenas. **Rev Bras Cancerol.** 2009, 55: (3) 205-11

CASARIEGO A. V. et al. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study. **Nutr Hosp.** 2015; 32:1208-1211.

CASSIMIRO, D. L. **Caracterização e estudo do comportamento térmico dos adultos flunixin-meglumina e diclofenaco-meglumina.** 2010. 136 f. Dissertação (mestrado) Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2010.

CASTRO G.J.; FREDERICO M. H. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. **Curr Opin Oncol** 2006. 18: 266–270.

CATÃO, R.M .R. et al. Prevalência de Infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* e perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. **Rev Enferm UFPE.**, Recife ago 2013 7(8):5257- 64.

CAVALCANTI, S. et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a university hospital. **Braz J Infect Dis**, 2005 v. 9, n. 1, p. 56- 63

CIESSIELSKI, F. I. N. et al. Severidade da Mucosite Bucal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – CESCAGE 6^a Edição / Jul–Dez / 2011 ISSN 2178 – 3594 Disponível em<www.cescage.edu.br/publicacoes/journalofhealth> Acesso em 18 de setembro de 2017.

COHEN, J. (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

COIMBRA F. Etiologia e tratamento. **Rev. Portuguesa de Estomatologia, Med. Dentária e Cirur Maxilofacial.** 2015.50, 1–3.

CONSOLARO A., CONSOLARO M.F.M.O Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. **R Dental Press Ortodon Ortop Facial** Maringá, maio/jun. 2009.v. 14, n. 3, p. 16-24.

CORREIA A.V.L et al., Avaliação da presença do DNA viral do Herpes virus humano 1 em pacientes portadores de mucosite oral. **Rev Bras Cancer** 2009; 55(4): 321-328.

CORTEZ, et al. Bacteriemia em pacientes oncológicos: Experiencia en un hospital pediátrico. **Rev. Chil. Infectol.**, Santiago, abr. 2012.v. 29, n. 2, p. 164-168. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000200007>>Acesso em: 30 jan. 2017.

CORZO-DELGADO, J. E.; GOMEZ-MATEOS, J. M.. *Stenotrophomonas maltophilia*, an increasingly important nosocomial pathogen. **Enferm Infec Microbiol Clin**, 2006 v. 24, p. 1-3,

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25. Jan 2018, v.38, n.3.

_____ Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25 Jan 2015, v.35, n.3.

DE HAES et al. Quality of life evaluation in oncological clinical trials: the EORTC model. **Eur J Cancer** 2000; 36: 821-5

DELIBERALI et al., Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS **Bras Patol Med Lab** 2011 v. 47 n. 5 p. 529-534

DEVAJARU, C.J. et al. Risk Scoring for Predicting Mucositis in Indian Patients with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Chemoradiotherapy. **Gastrointest ina l Cancer Research** 2009; v.3, p.4-6.

DZIDIC S., SUSKOVIC J., KOS B. Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. **Food Technology Biotechnology**. 2008. 46(11), 11-21.

DORR, W. et al. Radiation- induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001. 52(4):911-7.

DONNELLY, J.P. et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. **Lancet Infect Dis** 2003. 3:405-12.

DUCASSE et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. **Rev. Chil. Infectol.**, Santiago, jun. 2014.v. 31, n. 3, p. 333-338. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000300013>> Acesso em: 30 jan. 2017.

EL-SAYED, S. et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventiona lly treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. **J Clin Oncol** 2002. 20:3956–63.

EPSTEIN J.B. et al.; The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. **Cancer** 2000;89(11):2258–2265.

ESKANDER et.al. Emergency department visits and unplanned hospitalizations in the treatment period for head and neck cancer patients treated with curative intent: A population-based analysis. **Oral Oncol**. Aug 2018, 83:107-114.

FIGUEIREDO-MENDES, C. M. et al. Pseudomonas aeruginosa clonal dissemination in Brazilian intensive care units. **Enferm Infec Microbiol Clin**, 2005, v. 23, n. 7, p. 402-5.

FLORES, D. A.; LISART R. F. Effectiveness of palifermin in the prevention of oral mucositis in patients with haematological cancers. **Farmacia Hospitalaria**, jul./ago. 2010. v. 34, n.4, p. 163- 169.

GALBIATTI A.L.S., et al., Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2013;79(2):239-47.

GARCIA C.C.M. et al.;- Acetaldehyde Promotes Unequivocal Formation of 1,N2 -Propano-20 -deoxyguanosine in Human Cells. **J. Am. Chem. Soc**. 2011, 133: 9140–9143.

GARÓFOLO A., PETRILLI A.S.;. Balanço entre ácido graxo ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Rev Nut**. 2006;19(5):611-21.

GAUDET, M. M. et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in The International Head and Neck Cancer Epidemiology. **Int J Epidemiol** 2010. 39(4):1091-102.

GENOVESE, W. J. Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em Odontologia. 1ª ed. São Paulo: Lovise. 2000.

GREENE, J.C; VERMILLION, J.R. The simplified Oral Hygiene Index. **The Journal of the American Association**. São Francisco, 1964.

GROTZ, K.A. et al. Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutine in patients with head and neck cancer— a prospective, randomized, placebo- controlled, double blind study. **British J Oral and maxillofacial Surgery** Feb. 2001. 39: 34-39.

HADDAD R. I., SHIN D. M. Recent advances in head and neck cancer. **N Eng J Med**. 2008;359(11):1143-54.

HAQUE R, et al.; Surgical margins and survival after head and neck cancer surgery. **BMC Ear Nose Throat Disord**. 2006; 6:2.

HASHIBE, M. et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **J Natl Cancer Inst** .2007. 99(10):777-89.

HAVEMAN C., HUBER M. Xerostomia management in the head and neck radiation patient. **Tex Dent J**. 2010 May;127(5):487-504.

HERNÁNDEZ et al.; Critérios Documento de Consenso. **Nutr Hosp Suplementos** 2008; 1:26-33.

HIRSCH E.B.; TAM V.H. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.**, 2011 10(4): 441-451.

HU Y-J, et al. Exploring the Dynamic Core Microbiome of Plaque Microbiota during Head-and-Neck Radiotherapy Using Pyrosequencing. **Plos One** 2013 8(2): 56-343. Disponível em:

< <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056343> > Acesso em: 29 out. 2017

HUBER, M.A; TEREZHALMY G.T. The head and neck radiation oncology patient. **Quintessence Int**; 2003. 34:693–717.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA) Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro,

2018. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>> Acesso em: 15 ago 2018.

_____. Manual de bases técnicas da Oncologia, Brasília, 2016 23ª ed. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=471> Acesso em 23 set 2018

_____. Registros Hospitalares de Câncer Planejamento e Gestão 2ª ed 2010.

_____. Consenso nacional de nutrição oncológica. Rio de Janeiro 2009. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Consenso_Nutricao_internet.pdf> Acesso em: 23 out de 2018

_____. Classificação dos Tumores Malignos. 2004. 6ª ed. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>> Acesso em: 01 dez 2017.

_____. O que é o Câncer? Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322.> Acesso em 19 ago 2018.

_____. Registros Hospitalares do Câncer: rotinas e procedimentos, 1ª ed. Rio de Janeiro. 2000.

_____. Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101> Acesso em: 18 ago 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) Síntese de

Indicadores Sociais: **Uma análise das condições de vida da população brasileira**. Rio de Janeiro 2013. Disponível em:

< <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98965.pdf>> Acesso em: 29 out 2017.

JACOBY et al., MOREIRA, L.B. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. **Journal of Hospital Infection** 2010 75(1), 23-27.

JARDIM-JÚNIOR G.E. et al. Oral microbiota and mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: literature review **Arch Health Invest** 2017. 6(2): 89-94. ISSN 2317-3009. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.21270/archi.v6i2.1797>> Acesso em: 17 set. 2017.

JARDIM- JUNIOR, G. E, et al., Occurrence of yeasts, *Pseudomonas* and enteric bacteria in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy. **Braz J Microbiol**. 2011. 42(3):1047-55.

JHAM, B.C. et al., *Candida* oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod**, 2007. v.103, p.355-8.

JHAM, B.C.; FREIRE A.R.S. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Rev Bras Otorrinolaringol** 2006. 72(5):704-8.

JOINER M., VAN DER KOGEL A. Basic clinical radiobiology. London: Hodder Arnold, 2009. 4ª ed. p 11.

KAMATH M.P. et al.; Radiotherapeutic effect on oropharyngeal flora in head and neck cancer. **Indian journal of otolaryngology and Head and Neck Surgery**. 2002; 54(2):111-

14.

KANJ, S.S.; SEXTON D.J. *Pseudomonas aeruginosa* skin, soft tissue, and bone infections. 2015. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pseudomonas-aeruginosa-skinsoft-tissue-and-bone-infections>> Acesso em: 19 set. 2017.

_____ ; _____. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and endocarditis. Waltham: Up To Date; 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pseudomonas-aeruginosa-bacteremia-and-endocarditis>> Acesso em: 19 set. 2017.

KHAN, S.A; WINGARD J.R. Infection and mucosal injury in cancer treatment. **J Nat Cancer Inst Mono** 2001 29:31-36.

KOSTLER, W.J. et al., Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **Cancer. J Clin.** 2001. 51(5):290-315.

KOWALSKI L.P, NISHIMOTO I. N. Epidemiologia do câncer de boca. In: Parise Junior O. Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos. São Paulo: Sarvier; 2000. p.3-11.

LAHEIJ, A.M.G.A; SOET, J. J. Can the oral microflora affect oral ulcerative mucositis? **Curr Opin Support Palliat Care** June 2014. 8:180–187

LALLA R.V et al., MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer. **Support Care Cancer.** Jan. 2014; 21(1):303-8.

LALLA RV, SONIS S, PETERSON D. Management of oral mucositis in patients who have cancer. **Dent Clin N Am.** 2008;52:61–77

LALLA RV, PETERSON DE. Oral mucositis. **Dent Clin North Am** Jan;2005 49(1):167–184.

LANGENDIJK, J.A. New developments in radiotherapy of head and neck cancer: higher precision with less patient discomfort? **Radiother Oncol.** 2007. 85:1–6.

LANGIUS J. A. et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. **Nutr Cancer** 2013. 65; 76-83.

LAW, M. et al. Efficacy and safety of subcutaneous amifostine in minimizing radiation-induced toxicities in patients receiving combined-modality treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. **Radiation Oncology - Biology - Physics**, 2007 v. 69, n. 5, p. 1361-1368.

LEE SY, MCLEOD H. Pharmacogenetic tests in cancer chemotherapy: what physicians should know for clinical application. **J Pathol** 2011; v. 223, p.15–27.

LEUNG, W.K. et al. Oral colonization of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative rods and cocci in irradiated, dentate, xerostomic individuals. **Oral Microbiol Immunol.** 2001.16:1-9.

LIMA J.E.O. Cárie dentária: um novo conceito **R dental press ortodon ortop facia.** 2007, v12, n. 6, p.119-130.

LIMA et al.; Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. **Informe Epidemiológico do SUS.** 2000, v. 9, n. 1, p. 23-40.

- LOPARDO; HORACIO, A. Infecciones por bacterias poco comunes y oncogénesis bacteriana. **Rev. Argent. Microbiol.**, Buenos Aires, 2014 v. 46, supl.1,p.1-6.Disponívelem: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412014000300001&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 30 jan. 2017.
- LOPES A. C. Diagnóstico e Tratamento. Editora Manole. São Paulo 2002. 1ªed. v.1 p.665.
- LOTHAIRE, P. et al. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma : promising signs in need of prospective evaluation. **Head Neck** Mar. 2006. 28(3):256- 69.
- LUNA et al.; Tratamento de Staphylococcus aureus resistente à meticilina na América Latina **Braz J Infect Dis** 2010; v 14 (Suppl 2):S121-S129
- MACFARLANE T.W; MASON, D.K Changes in the oral flora in Sjogren’s syndrome. **J Clin Pathol** 1974. 27: 416–419.
- MALUCHE M.E.; SANTOS, J.I. *Candida* sp. e infecções hospitalares: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** . Florianópolis, Santa Catarina, 2008. v.40(1), p.65-67.
- MARTA G. N. Radiobiologia: Princípios básicos aplicados à prática clínica. **Diagn Tratamento** 2014. 19: 7-45
- MARTINS C.M.; WAGNER, S.C.; LINDEN, R. Individualização Farmacocinética das Doses de 5- Fluoruracil no Câncer Colorretal **Revista Brasileira de Cancerologia** 2013. v.59, n..2, 271-280.
- MCCARTHY G. M. et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5- fluorouracil. **Oral Oncol** 1998. 34: 484-90
- MCGUIRE D.B. et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 2013. 21: 3165–3177.
- MEATHERALL B. L. et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. **The American Journal of Medicine** 2009. v. 122, p. 866- 873.
- MECA L. B. et al., Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. **J. Appl. Oral Sci.** 2009; 17: 5-12
- MEHDIPOUR, M. et al. A comparison between zinc sulfate and chlorhexid i ne gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy- induced oral mucosit is. **Daru**, 2011 v. 19, n. 1, p. 71-73.
- MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 2013. 21: 333– 341.
- MIRANDA, L.N.; et al. *Candida* colonization as a source for candidaemia. **J Hosp Infect**, 2009. 72(1), 9-16.
- MONTSERRAT V.L. et al., Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. **Cancer** 2006; 106 (2):329-36.
- MURRAY, P.R; ROSENTHAL K. S.; PFALLER M.A. Medical Microbiology 7ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2013.
- NAGY, K.N. et al. The microflora associated with human oral carcinomas. **Oral Oncol.** 1998. 34(4):304-8.

NAPENAS, J..J. et al.; Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2007. 103:48–59.

NEGRI E. et al.; Family history of cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. **Int J Cancer**. 2009, 124: 391-4001

NEVES et al.; *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J Bras Patol Med Lab**. Aug 2011. v. 47, n. 4 , p. 409-420.

NEVILLE B. et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

NICOLATAU-GALITIS, O. et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 2013. 21: 357–364

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NIH). Head and Neck Cancer. Mar 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet#q1>>. Acesso em: 28 set. 2017.

_____ Stages of Cancer. Oct 2014. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/stages-of-cancer?_ga=2.95456284.1047488638.1506602851-1273788142.1506602851> Acesso em: 28 set. 2017.

_____ FDA Approval for Palifermin. Jul 2013. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-palifermin>> Acesso em: 28 set 2017

OLCZAK – KOWALCZYK, D. et al. Bacteria and *Candida* yeasts in inflammations of the oral mucosa in children with secondary immunodeficiency. **J Oral Pathol Med**. 2012. 41(7):568-76.

OLIVEIRA F.P., et al., Perfil Nutricional de Pacientes com Câncer de Cavidade Oral em Pré-Tratamento Antineoplásico Revista **Brasileira de Cancerologia** 2015; 61(3): 253-259

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Levantamentos Básicos em Saúde Bucal. 4 ed. São Paulo: Santos; 1999. 66p

OSAKABE L. et al., 2017 Influence of Oral Anaerobic Bacteria on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: Oral Mucositis and General Condition. **Transplantation Proceedings** Elsevier 2017 49, 2176 -2182.

PANGHAL, M. et al.. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. **BMC Oral Health** 2012. 12: 22.

PATUSSI, C. et al. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. **Braz Oral Res** 2014. v.28, n.1, p.1-7.

PEIXOTO C. et al., Carcinoma Laríngeo/Hipofaringe localmente avançado: Protocolo de preservação do órgão! **Revista Portuguesa de otorrinolaringologia e cirurgia cérvico facial**. Jun 2015.v:53; nº 2; 91-98.

PEREIRA CA et al., Opportunistic microorganisms in individuals with lesions of denture stomatitis **Diagn Microbiol Infect Dis** 2013. 76: 419-24.

PEREIRA, M.G. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p

596

- PETERSON, D.E et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. **Support Care Cancer** 2013. 21: 327–332.
- PETERSON, D.E; BENSADOUN, R.J; ROILA, F. Management of oral and gastrointestinal mucositis; ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol** 2010. 21(5): 261-5.
- PERES MA, TRABERT J, MARCENES W. Calibração de examinadores para estudos epidemiológicos de cárie dentária. **Cad Saúde Pública** 2001. 17:153-9.
- PICO, J. L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. **The Oncologist**. 1998. 3 (6): 446-51.
- POOLE, K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. **J Antimicrob Chemother**, 2005 v. 56, n.1, p. 20-51.
- POROCK D., NIKOLETTI S., CAMERON F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. **Cancer Nurs**. 2004;27(1):71-78.
- POSCHL, G.; SEITZ, H.K. Alcohol and cancer. **Alcohol Alcohol**. 2004. 39(3):155-65.
- RABER-DURLACHER J. E. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 1991. 7: 71-4.
- RAND, K.H; KRAMER, B., JOHNSON, A.C. Cancer chemotherapy associated symptomatic stomatitis: role of Herpes simplex virus (HSV). **Cancer** 1982. 50: 1262– 1265.
- RATTI, R.P; SOUSA, C. P. Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. **Rev Ciênc Farm Básica**. 2009. 30(2): 1-8.
- RIBEIRO M.S. et al.; Laser em baixa intensidade 2011. 66: 945-953 Disponível em:<<https://www.ipen.br/biblioteca/2011/17988.pdf>> Acesso em: 29 out. 2017.
- ROCHA O.K.M.S., OLIVEIRA A.C.M., BONAN P.R.F. Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Neoplasias Malignas de Cabeça e Pescoço em um Hospital de Referência em Piracicaba-SP **Revista Brasileira de Ciências da Saúde** 2013 v 17 n 2 p 155-160
- RODRIGUES, GIOIA, ROSSI et al., 2011 *Stenotrophomonas maltophilia*: resistência emergente ao SMX-TMP em isolados brasileiros. Uma realidade? **J Bras Patol Med Lab** 2011 v. 47 n. 5 p. 511-517
- ROLIM A. E. H., COSTA L. J., RAMALHO L.M.P. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. **Radiol Bras**. Nov/Dez 2011. 44 (6): 388-395.
- ROLSTON K.V. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. **Clin Infect Dis**. 2004;39(Suppl 1):44–48. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/39/Supplement_1/S44/400981#> Acesso em 15 set 2018
- SAAVEDRA, M. M. et al. Amifostine Modulates Radio-induced Apoptosis of Peripheral Blood Lymphocytes in Head and Neck Cancer Patients. **Journal of Radiation Research** 2010. v. 51, p. 603–607.

SALA E., GARCIA P. Odontología preventiva y comunitaria principios, métodos y aplicaciones. 2013 Masson 4ª ed.

SALAZAR, M. et al. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura. **Odonto** São Bernardo do Campo 2008. 16:62–8.

SANTOS, S.L.V et al., Infecções Associadas ao Cuidado em Saúde em um Hospital Oncológico Brasileiro: análise de cinco anos **Enfermeria Global** 2012 n° 25, p 18-27.

SANTOS, P.S.S.S et.al., Prevenção da mucosite oral utilizando laser terapêutico. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**. 2010; 55(1):7-11.

SANTOS, P. S. S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **Rev G Odont**, Porto Alegre, jul./set. 2009. v. 57, n.3, p. 339-344.

SANTOS L.C.O.; Câncer bucal: amostra populacional do estado de Alagoas em hospital de referência. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2009, 75 (4): 524-9

SASSI L.M., MACHADO R.A. Protocolo pré radioterapia de cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço**. Set 2009, v.38, n.3, p.208-210.

SAUNDERS, D. P et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 2013.21: 3191–3207.

SCHUURHUIS, J.M. et al. Head and neck intensity modulated radiation therapy leads to na increase of opportunistic oral pathogens. **Oral Oncol** 2016. 58:32-40. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27311400>> Acesso em 15 set 2018

SCHWAB, M.et al. Role of genetic and non genetic factors for flurouracil treatment- related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU toxicity study group. **J ClinOncol** 2016. 26:2131–8.

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P.D. Mucosal diseases series. **Oral Diseases**, 2006 v.12, p. 229– 241.

SESSIONS D.G., et al.; Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. **Laryngoscope**. 2000;110(10):1764-72.

SHIBOSK et al., Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2007;103(suppl 1):S66 e1-S66.

SIMÕES C.A., CASTRO J,F.L., CAZAL C. *Candida* Oral como Fator Agravante da Mucosite radioinduzida **Revista Brasileira de Cancerologia** 2011; 57 (1): 23-29.

SIMÕES, A. et al. Laser as a therapy for oral complications induced by chemotherap y and radiotherapy. **J Bras Laser** 2009.2(10): 18-23.

SILVA, S.A; DEUSCHLE, R.A.N.; GARLET, C.D.C.M. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* nas maçanetas das portas dos quartos de um hospital da região noroeste do estado do rio grande do sul. **Rev Saúde** Dez 2008.38(1): 99-108.

SILVA et al., Análise epidemiológica e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide de laringe **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.44, n 2, p. 70-77, Abril / Maio / Junho 2015 Disponível em: <<https://www.sbccp.org.br/wp-content/uploads/2015/.../Rev->

SBCCP-44-2-artigo-05.pdf >. Acesso em 13 set 2018.

SOARES, et al. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. **Braz. Dent. J.** 2011, vol.22, n.4, p.312-316.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA (SBC) Introdução /Epidemiologia. Out 2016. Disponível em: <<http://www.sbcancer.org.br/cancer-de-cabeca-e-pescoco/>>. Acesso em: 28 set. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC) Guia prático para o oncologista clínico. 2012. Disponível em: < <https://www.s boc.org.br/app/webroot/guia-pratico/index.html> > Acesso em: 23 out 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL (SBNPE); ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA (ABN). Terapia nutricional do Câncer. Aug 2011 Disponível em< https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/terapia_nutricional_na_oncologia.pdf> Acesso em: 23 out 2018.

SONALIKA, W.G. et al. Oral microbial carriage in oral squamous cell carcinoma patients at the time of diagnosis and during radiotherapy. A comparative study. **Oral Oncol.** 2012.48(9):881-6.

SONI, P., PARIHAR R. S., SONI L. K. Opportunistic Microorganisms in Oral Cavity According to Treatment Status in Head and Neck Cancer **Patients Journal of Clinical and Diagnostic Research.** 2017 Sep, Vol-11(9): DC14-DC17 Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29207704>> Acesso em 15 set 2018.

SONIS, S.T. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. **Am Soc Clin Oncol Educ Book** 2013. 33-326.

_____. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol.** 2009. 45: 1015–1020.

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

SONIS, S.T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer** 2004. 100 (19):1995-2025.

SONIS, S.T. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. **J Clin Oncol.** 2001. 19:2201–5.

SOUZA, C. A. et al.; Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. **Rev Bras Hematol Hemoterap**, 2002. v. 22, n. 2, p.123- 128.

SPIELBERGER, R. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **New Engl J Med.** 2004. 351:2590–8.

STOKMAN et.al., Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. **Br J Cancer.** 2003 Apr 7;88(7):1012-6.

SUN, H.B. et al. Progress of oral sequelae during head-neck radiotherapy. **Chin J Dent Res**

2010.13(1):51-5.

SURESH, A.V. et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradio-therapy [rasm-hn]. **J Cancer Res Ther** 2010; v.6, n.4, 448-451.

TAM et al.; Prevalence, Resistance Mechanisms, and Susceptibility of Multidrug-Resistant Bloodstream Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob Agents Chemother.** 2010 v.54(3): 1160-1164.

TAMURA, N.K. et al. Fatores de virulência de *Candida* spp isoladas de cateteres venosos e mãos de servidores hospitalares. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2007.40(1):91- 93.

TIRMIZI A.; BUTT S., MOLITORISZ S.; First reported case of pasteurilla pneumotrópica triscup valve endocarditis. **International Journal cardiology** 2012. 161:44-45.

THOMAZINI C. M. et al., Infecção por *Helicobacter pylori* e câncer gástrico: frequência de cepas patogênicas cagA e vacA em pacientes com câncer gástrico. **Rev Patol Med lab.** Fev 2006, v.42, n.1, p.25-30.

TONG, H.C.; GAO X.J.; DONG.X. Z. Non-mutans streptococci in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. **Caries Res.** 2003. 37: 261–266.

TORRES, T. Z. Amostragem. In: Medronho R, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. **Epidemiologia.** São Paulo: Atheneu 2004. p.283-94.

TOPAZIAN R., GOLDEBERG M., HUPP J., Oral and maxillofacial infections, Saunders editor, 4ª ed. p 1-29, 30-42.

TREISTER, N; SONIS, S. Mucositis: biology and management. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.** 2007. 15:123–129.

TROMBINI, K. C. B. **Efeitos do laser GaAIAs associado a microcorrentes como método terapêutico na cicatrização de feridas por segunda intenção.** 2012. 76p. Dissertação (Mestre em Bioengenharia) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade Vale do Paraíba. São José dos Campos. 2012.

TROTTI, A. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother Oncol.** 2007. 66(3):253-62.

TUCCI et al., Avaliação de 14 casos de carcinoma epidermóide de boca com diagnóstico tardio. **Rev Sul Bras Odonto,** 2010; 7 (2) 231:238.

URBAIN, P. et al. Role of antioxidants in buccal mucosa cells and plasma on the incidence and severity of oral mucositis after allogeneic haematopoietic cell transplantation. **Supportive Care in Cancer,** 2012.v. 20, p. 1831–1838.

VASCONCELOS R. et al., Oral Mucositis and microbial colonization in saliva. **Oral Medicine** New York 2015. p.144

VANHOECKE. B. et al. Low-dose irradiation affects the functional behavior of oral microbiota in the context of mucositis **Experimental Biology and Medicine** 2016.241; 60-70.

_____ Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. **Oral Dis** 2015. 21(1):17-30.

VERA-LLONCH, M. et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. **Cancer** 2006. 106:329-336.

VINCENT, J. L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **The Lancet**. 2003. v. 361, p. 2068- 2077.

VISSINK, A. et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Ver Oral Biol Med**. 2003. 14:199–212.

WALSH L. J. Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. **Australian Dental Journal**. 2010.55 (1): 66-77

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Calibration of Examiners for Oral health Epidemiology Surveys Technical Report. Geneva 1993.

YAMASHITA K. et al.; Prevalence of drug-resistant opportunistic microorganisms in oral cavity after treatment for oral cancer. **J Oral Sci**. 2013;55(2):145–55.

YONEDA K. et al. Measurement of *Pseudomonas aeruginosa* multidrug efflux pumps by quantitative real-time polymerase chain reaction. **FEMS Microbiol Lett**, 2005 v. 243, n. 1, p. 125-31.

ZHU et al., The potential effect of oral microbiota in the prediction of mucositis during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Ebiomedicine**. abril 2017 18: 23–31.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

Título: Atuação de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. e leveduras do gênero *Candida*, como microrganismos oportunistas agravantes da Mucosite Oral radioinduzida.

Pesquisadores: Simone Gonçalves dos Santos (Responsável pelo projeto)
Cristina Dutra Vieira Susana Johann
Adriele de Freitas Neiva Lessa

Introdução: Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é identificar microrganismos que possam agravar a mucosite, que é um efeito colateral da radioterapia. Antes de aceitar a sua participação, é necessário que você leia e compreenda a explicação a seguir sobre como ela será realizada. Os resultados dos estudos e seu acompanhamento clínico dependem da clareza de suas queixas e de sua história. A pesquisa não realizará nenhum tratamento, ela é apenas para identificação dos microrganismos recuperados. Você receberá uma via do termo de consentimento livre e esclarecido, rubricado em todas as suas páginas e assinadas pelo participante e pelo pesquisador.

Objetivos: Identificar as espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e os gêneros *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp. e *Candida* spp como microrganismos oportunistas agravantes da mucosite oral radioinduzida .

Resumo: A mucosite oral é um dos principais efeitos colaterais agudos provocados pela radioterapia em região de cabeça e pescoço, surgindo a partir da segunda semana de tratamento sendo caracterizada por ardência bucal até dor intensa, exigindo em algumas situações a paralisação do tratamento radioterápico e a internação para receber alimentação (suporte enteral ou parenteral). O objetivo desta pesquisa é identificar os microrganismos presentes na mucosite oral e analisar a possibilidade deles atuarem como agravantes da mesma em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia. A melhor compreensão do papel destes microrganismos poderá contribuir para indicação de terapias mais eficazes, na prevenção, manejo e tratamento de mucosite, principalmente as que são mais resistentes ao tratamento convencional.

Procedimento: Serão incluídos neste estudo, pacientes com diagnóstico de câncer na região

de cabeça e pescoço, que serão submetidos à radioterapia associada ou não à quimioterapia. Caso aceite participar do estudo, será realizada uma consulta inicial, com o pesquisador responsável, para elaboração de fichas contendo suas informações (identificação, hábitos comportamentais, história médica e informações gerais) e condições de higiene bucal. Durante o exame clínico serão realizadas três coletas de secreção presente na superfície da mucosite, utilizando *swab* (parecido com cotonete) estéril, umedecido. A coleta será realizada pelo pesquisador responsável e a primeira ocorrerá antes do início do tratamento (radioterapia). A segunda coleta de secreção será realizada na vigésima sessão de tratamento. O tempo proposto foi estimado de acordo com a literatura, para o aparecimento das primeiras manifestações clínicas da mucosite. A terceira e última coleta será realizada ao final do tratamento (aproximadamente de 30 a 45 dias). Durante as consultas de coleta de secreção, os participantes terão a cavidade bucal avaliada clinicamente e, quando presente, o grau de mucosite será devidamente acompanhado e registrado. Imediatamente após a coleta, as amostras de secreção serão transportadas para o laboratório de análises clínicas do Hospital do Câncer de Muriaé, onde serão processadas. A guarda e a utilização do material biológico poderá ocorrer a qualquer momento pelo participante da pesquisa no laboratório do Hospital. Após a análise dos microrganismos, o material será armazenado no Laboratório de Microbiologia Oral e Anaeróbios, Instituto de Ciências Biológicas – UFMG, podendo ser utilizado para pesquisas futuras. O pesquisador terá acesso ao prontuário médico do participante, para análise de doses de radiação, exames de imagem e laboratoriais, entre outros que julgar necessário para o desenvolvimento da pesquisa. Eventualmente, fotos da lesão de mucosite poderão ser tiradas, para registro, documentação e apresentação clínica durante aulas, palestras e defesa da pesquisa. A documentação fotográfica preservará a identificação do participante não sendo mostrado o rosto ou qualquer traço que o identifique. Os custos com a coleta e análises do material serão arcados pelo hospital. O participante continuará sendo atendido no serviço de oncologia do Hospital do Câncer de Muriaé, mesmo que não concorde com a sua inclusão no estudo ou, ainda, que desista de participar em qualquer momento. Todos os resultados de exames que estiverem prontos estarão à disposição do participante a qualquer momento da pesquisa.

Ressarcimento: O participante não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá nenhuma remuneração por sua participação.

Desconfortos: Durante a coleta com *swab* (parecido com cotonete) sobre a superfície da lesão de mucosite poderá ocorrer leve dor e discreto sangramento. Caso isso ocorra, será realizado o tratamento local adequado, com contenção e paralisação do sangramento de acordo com protocolo do hospital. O procedimento proposto está embasado na literatura e fundamentado em referenciais científicos. O projeto não prevê a execução de nenhum procedimento desconhecido ou diferente daqueles usados no diagnóstico e no tratamento das lesões bucais.

Potenciais riscos: Os riscos decorrentes da pesquisa não comprometerão a integridade e dignidade dos participantes. Para minimizar os potenciais riscos, serão utilizados materiais e soluções esterilizados e os procedimentos serão os mesmos já utilizados na rotina de avaliação e tratamento da mucosite. Poderá ocorrer dor e discreto sangramento locais, no momento da coleta. Serão tomadas todas as providências e cautelas para reduzir o desconforto durante a coleta e, em caso de sangramento, será realizada a contenção local, com técnicas preconizadas na literatura e já adotadas nas rotinas do Hospital do Câncer. Ao perceber qualquer risco ou dano significativo, o pesquisador responsável, comunicará o fato ao Sistema CEP/CONEP e avaliará, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o presente estudo.

Benefícios: Há carência de dados no que diz respeito ao estabelecimento de uma correlação direta da presença de microrganismos e a gravidade de lesões de mucosite em pacientes sob tratamento oncológico. O estabelecimento desta correlação, a partir da identificação dos microrganismos, poderá contribuir, futuramente, para a escolha de um tratamento mais eficiente. O tratamento baseado em evidências, onde os microrganismos agressores são conhecidos tem uma maior chance de sucesso. A participação de cada um poderá contribuir, no futuro para a melhoria do tratamento de pacientes com o mesmo quadro clínico no Estado, no país e, no mundo.

Confidencialidade: O sigilo e a privacidade dos participantes da pesquisa serão mantidos durante todas as fases. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG poderá ter acesso aos dados do participante e poderão verificá-los a qualquer momento. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao concordar com sua participação, você autoriza o pesquisador a acessar e fornecer seus registros médicos para o Hospital do Câncer de Muriaé e para o CEP/UFMG. Todos os dados obtidos serão utilizados exclusivamente com a finalidade de pesquisa científica. Após a análise dos microrganismos, o material será armazenado no Laboratório de Microbiologia Oral e anaeróbios, Instituto de Ciências Biológicas – UFMG, podendo ser utilizado para pesquisas futuras.

Desligamento: Você poderá se afastar a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento médico. O estudo poderá ser finalizado se faltarem recursos e se o número de amostras não for suficiente.

Novas descobertas : Todos os novos dados desta pesquisa poderão ser fornecidos a você, quando solicitados.

Descarte de resíduos : Todo o material gerado a partir da realização da pesquisa será descartado de acordo com a legislação federal vigente (RDC 306/2004; RDC 354/2005) e conforme o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde, do Hospital do Câncer de Muriaé.

Contato com os pesquisadores : Os pesquisadores estarão disponíveis para quaisquer dúvidas ou resolução de problemas eventuais, nos telefones, (31) 991085560 (Simone Gonçalves dos Santos – simonegsantos@gmail.com), (31) 99981-3849 (Cristina Dutra Vieira – cristinadvieira2014@gmail.com) ou (32) 3729-7014/ (32) 99108-8786 (Adriele de Freitas Neiva Lessa – drineiva@hotmail.com). Caso ainda persistam dúvidas ou o participante sintá-se lesado por algum motivo, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG pelo telefone 3409-4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005 - Campus Pampulha – Belo Horizonte- MG.

Armazenamento dos dados: Os questionários obtidos a partir da presente pesquisa serão armazenados junto aos prontuários dos pacientes, no arquivo do Hospital de Câncer de Muriaé, por tempo indeterminado.

Consentimento:

Eu _____ declaro que fui informado (a) a respeito da pesquisa “Atuação de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. e leveduras do gênero *Candida*”, como microrganismos oportunistas agravantes da Mucosite Oral radioinduzida” e estou ciente que os riscos decorrentes da coleta com *swab* estéril (parecido com cotonete) de secreção da mucosite são mínimos e fazem parte da rotina de avaliação e diagnóstico utilizados no tratamento da mesma. A coleta de material será realizada pelo pesquisador que terá total acesso ao meu prontuário médico. As informações obtidas são sigilosas e posso desistir a qualquer momento sem prejudicar meu tratamento médico. Declaro ainda que li, tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Estou autorizando, voluntariamente, a minha participação até que eu decida o contrário.

Muriaé _____ de _____ de 20 _____

PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome: _____

_____ Idade: _____

_____ Endereço: _____

CLÍNICO RESPONSÁVEL PELA COLETA

NOME: _____

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

NOME: _____

sem declaração	
----------------	--

Fonte: Adaptado IBGE 2012

Habitação: () zona rural () zona urbana

B) HÁBITOS COMPORTAMENTAIS E HISTÓRIA MÉDICA

8) Tabagista () Sim () Não

10) Número cigarros / dia? _____ Fumo de rolo / dia _____

11) Ex-tabagista? () Sim () Não Quanto tempo? _____

12) Etilista? () Sim () Não

13) Ex-etilista? () Sim () Não Quanto tempo? _____

14) História de doença pregressa: Qual (s): _____

15) Possui alergia a medicamentos?

() Sim () Não Qual (s)? _____

16) Está fazendo uso de alguma medicação?

() Sim () Não Qual (s)? _____

17) Faz uso de próteses dentárias?

() Sim () Não Quanto tempo? _____

18) Peso (Kg) _____ 20) Altura: _____

19) IMC: _____

20) Teve alguma perda de peso?

() Sim () Não Quantos? _____

C) INFORMAÇÕES GERAIS

23) Já foi ao dentista? () Sim () Não

24) Você escova os dentes? () Sim () Não Quantas vezes? _____

25) Você faz uso de fio dental? () Sim () Não

26) Você faz uso de enxaguante bucal? () Sim () Não

ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO (IHOS)

PRESENÇA DE PLACA / CÁLCULO DENTAL					
SUPERFÍCIE VESTIBULAR	CÓDIGO		SUPERFÍCIE LINGUAL	CÓDIGO	
	PLACA	CÁLCULO		PLACA	CÁLCULO
DENTE 11			DENTE 36		
DENTE 31					
DENTE 16			DENTE 46		
DENTE 26					

TOTAL 1 (T1) PLACA: _____ TOTAL 2 (T2) _____

CÁLCULO:

RESULTADO FINAL IHO (T1 + T2):

(Soma dos códigos de cada dente dividida pelo total de dentes examinados) () 0 a 1,2 / Satisfatória () 3,1 a 6 / Deficiente () 1,3 a 3 / Regular

Critérios diagnósticos e códigos usados no ÍHOS.			
Critérios para placa	Código	Critérios para cálculo dental	Código
Inexistência de placa	0	Inexistência de cálculo	0
Pouca placa (< de 1/3)	1	Pouco cálculo (< de 1/3)	1
Placa cobrindo + que 1/3 e - de 2/3	2	Cálculo cobrindo + de 1/3 e - de 2/3	2
Placa cobrindo + de 2/3	3	Cálculo cobrindo + de 2/3	3
Dente índice e substituto inexistentes *	X	Dente índice e substituto inexistentes	X

*:Na ausência por exemplo do dente 11 ou 31, são examinados elementos opostos do lado da linha média, como 21 ou 41. Na ausência dos molares são examinados os dentes adjacentes, como 17, 27,37,47. São considerados apenas dentes totalmente erupcionados, que tenham atingido a linha oclusal.

CLASSIFICAÇÃO DOS DENTES

18 17 16 15 14 13 12 11

21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41

31 32 33 34 35 36 37 38

HÍGIDO (H) _____
 CÁRIE CAVITADA (C) _____
 RESTAURADO (R) _____
 AUSENTE (A) _____
 EXTRAÍDO (E) _____
 RESTO RADICULAR (RR) _____
 RESTAURAÇÃO AUSENTE (RA) _____

Avaliação da Mucosite Oral Organização Mundial da Saúde

Mucosite	Primeira semana	Segunda semana	Terceira semana	Quarta semana	Quinta semana
Grau 0					
Grau I					
Grau II					
Grau III					
Grau IV					

APÊNDICE III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PROPOSTO COMO PRODUTO A SER OFERTADO PELA PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA

Introdução: Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é identificar microrganismos que possam agravar a mucosite, que é um efeito colateral da radioterapia. Antes de aceitar a sua participação, é necessário que você leia e compreenda a explicação a seguir sobre como ela será realizada. Os resultados dos estudos e seu acompanhamento clínico dependem da clareza de suas queixas e de sua história. A pesquisa não realizará nenhum tratamento, ela é apenas para identificação dos microrganismos recuperados. Você receberá uma via do termo de consentimento livre e esclarecido, rubricado em todas as suas páginas e assinadas pelo participante e pelo pesquisador.

Objetivos: Identificar as espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e os gêneros *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp. e *Candida* spp como microrganismos oportunistas agravantes da mucosite oral radioinduzida .

Resumo: A mucosite oral é um dos principais efeitos colaterais agudos provocados pela radioterapia em região de cabeça e pescoço, surgindo a partir da segunda semana de tratamento sendo caracterizada por ardência bucal até dor intensa, exigindo em algumas situações a paralisação do tratamento radioterápico e a internação para receber alimentação (suporte enteral ou parenteral). O objetivo desta pesquisa é identificar os microrganismos presentes na mucosite oral e analisar a possibilidade deles atuarem como agravantes da mesma em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia. A melhor compreensão do papel destes microrganismos poderá contribuir para indicação de terapias mais eficazes, na prevenção, manejo e tratamento de mucosite, principalmente as que são mais resistentes ao tratamento convencional.

Procedimento: Serão incluídos neste estudo, pacientes com diagnóstico de câncer na região de cabeça e pescoço, que serão submetidos à radioterapia associada ou não à quimioterapia. Caso aceite participar do estudo, será realizada uma consulta inicial, com o pesquisador responsável, para elaboração de fichas contendo suas informações (identificação, hábitos comportamentais, história médica e informações gerais) e condições de higiene bucal. Durante o exame clínico serão realizadas três coletas de secreção presente na superfície da mucosite, utilizando *swab* (parecido com cotonete) estéril, umedecido. A coleta será realizada

pelo pesquisador responsável e a primeira ocorrerá antes do início do tratamento (radioterapia). A segunda coleta de secreção será realizada na vigésima sessão de tratamento. O tempo proposto foi estimado de acordo com a literatura, para o aparecimento das primeiras manifestações clínicas da mucosite. A terceira e última coleta será realizada ao final do tratamento (aproximadamente de 30 a 45 dias). Durante as consultas de coleta de secreção, os participantes terão a cavidade bucal avaliada clinicamente e, quando presente, o grau de mucosite será devidamente acompanhado e registrado. Imediatamente após a coleta, as amostras de secreção serão transportadas para o laboratório de análises clínicas do Hospital do Câncer de Muriaé, onde serão processadas. A guarda e a utilização do material biológico poderá ocorrer a qualquer momento pelo participante da pesquisa no laboratório do Hospital. Após a análise dos microrganismos, o material será armazenado no Laboratório de Microbiologia Oral e Anaeróbios, Instituto de Ciências Biológicas – UFMG, podendo ser utilizado para pesquisas futuras. O pesquisador terá acesso ao prontuário médico do participante, para análise de doses de radiação, exames de imagem e laboratoriais, entre outros que julgar necessário para o desenvolvimento da pesquisa. Eventualmente, fotos da lesão de mucosite poderão ser tiradas, para registro, documentação e apresentação clínica durante aulas, palestras e defesa da pesquisa. A documentação fotográfica preservará a identificação do participante não sendo mostrado o rosto ou qualquer traço que o identifique. Os custos com a coleta e análises do material serão arcados pelo hospital. O participante continuará sendo atendido no serviço de oncologia do Hospital do Câncer de Muriaé, mesmo que não concorde com a sua inclusão no estudo ou, ainda, que desista de participar em qualquer momento. Todos os resultados de exames que estiverem prontos estarão à disposição do participante a qualquer momento da pesquisa.

Ressarcimento: O participante não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá nenhuma remuneração por sua participação.

Desconfortos: Durante a coleta com *swab* (parecido com cotonete) sobre a superfície da lesão de mucosite poderá ocorrer leve dor e discreto sangramento. Caso isso ocorra, será realizado o tratamento local adequado, com contenção e paralisação do sangramento de acordo com protocolo do hospital. O procedimento proposto está embasado na literatura e fundamentado em referenciais científicos. O projeto não prevê a execução de nenhum procedimento desconhecido ou diferente daqueles usados no diagnóstico e no tratamento das lesões bucais.

Potenciais riscos: Os riscos decorrentes da pesquisa não comprometerão a integridade e dignidade dos participantes. Para minimizar os potenciais riscos, serão utilizados materiais e soluções esterilizados e os procedimentos serão os mesmos já utilizados na rotina de avaliação e tratamento da mucosite. Poderá ocorrer dor e discreto sangramento locais, no momento da coleta e, em caso de sangramento, será realizada a contenção local, com técnicas preconizadas na literatura e já adotadas nas rotinas do Hospital do Câncer. Ao perceber qualquer risco ou dano significativo, o pesquisador responsável, comunicará o fato ao Sistema CEP/CONEP e avaliará, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o presente estudo.

Benefícios: Há carência de dados no que diz respeito ao estabelecimento de uma correlação direta da presença de microrganismos e a gravidade de lesões de mucosite em pacientes sob tratamento oncológico. O estabelecimento desta correlação, a partir da identificação dos microrganismos, poderá contribuir, futuramente, para a escolha de um tratamento mais eficiente. O tratamento baseado em evidências, onde os microrganismos agressores são conhecidos tem uma maior chance de sucesso. A participação de cada um poderá contribuir, no futuro para a melhoria do tratamento de pacientes com o mesmo quadro clínico no Estado, no país e, no mundo.

Confidencialidade: O sigilo e a privacidade dos participantes da pesquisa serão mantidos durante todas as fases. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG poderá ter acesso aos dados do participante e poderão verificá-lo a qualquer momento. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao concordar com sua participação, você autoriza o pesquisador a acessar e fornecer seus registros médicos para o Hospital do Câncer de Muriaé e para o CEP/UFMG. Todos os dados obtidos serão utilizados exclusivamente com a finalidade de pesquisa científica. Após a análise dos microrganismos, o material será armazenado no Laboratório de Microbiologia Oral e anaeróbios, Instituto de ciências Biológicas – UFMG, podendo ser utilizado para pesquisas futuras.

Desligamento: Você poderá se afastar a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento médico. O estudo poderá ser finalizado se faltarem recursos e se o número de amostras não for suficiente.

Novas descobertas : Todos os novos dados desta pesquisa poderão ser fornecidos a você, quando solicitados.

Descarte de resíduos : Todo o material gerado a partir da realização da pesquisa será descartado de acordo com a legislação federal vigente (RDC 306/2004; RDC 354/2005) e conforme o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde, do Hospital do Câncer de Muriaé.

Contato com os pesquisadores : Os pesquisadores estarão disponíveis para quaisquer dúvidas ou resolução de problemas eventuais, nos telefones, (31) 991085560 (Simone Gonçalves dos Santos – simonegsantos@gmail.com), (31) 99981-3849 (Cristina Dutra Vieira – cristinadvieira2014@gmail.com) ou (32) 3729-7014/ (32) 99108-8786 (Adrielle de Freitas Neiva Lessa – drineiva@hotmail.com). Caso ainda persistam dúvidas ou o participante sinta-se lesado por algum motivo, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG pelo telefone 3409-4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005 - Campus Pampulha – Belo Horizonte- MG.

Armazenamento dos dados: Os questionários obtidos a partir da presente pesquisa serão armazenados junto aos prontuários dos pacientes, no arquivo do Hospital de Câncer de Muriaé, por tempo indeterminado.

Consentimento:

Eu _____ declaro que fui informado (a) a respeito da pesquisa “ Atuação de

Pseudomonas aeruginosa, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. e leveduras do gênero *Candida*”, como microrganismos oportunistas agravantes da Mucosite Oral radioinduzida” e estou ciente que os riscos decorrentes da coleta com *swab* estéril (parecido com cotonete) de secreção da mucosite são mínimos e fazem parte da rotina de avaliação e diagnóstico utilizados no tratamento da mesma. A coleta de material será realizada pelo pesquisador que terá total acesso ao meu prontuário médico. As informações obtidas são sigilosas e posso desistir a qualquer momento sem prejudicar meu tratamento médico. Declaro ainda que li, tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Estou autorizando, voluntariamente, a minha participação até que eu decida o contrário.

Muriae _____ de _____ de 20 _____

PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome: _____

Idade: _____

Endereço: _____

CLÍNICO RESPONSÁVEL PELA COLETA

NOME: _____

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

NOME: _____

9) Habitação: () zona rural () zona urbana

E) HÁBITOS COMPORTAMENTAIS E HISTÓRIA MÉDICA

10) Tabagista () Sim () Não

10) Número cigarros / dia? _____ Fumo de rolo / dia _____

11) Ex-tabagista? () Sim () Não Quanto tempo? _____

14) Etilista? () Sim () Não

15) Ex-etilista? () Sim () Não Quanto tempo? _____

14) História de doença pregressa: Qual (s): _____

18) Possui alergia a medicamentos?

() Sim () Não Qual (s)? _____

19) Está fazendo uso de alguma medicação?

() Sim () Não Qual (s)? _____

20) Faz uso de próteses dentárias?

() Sim () Não Quanto tempo? _____

18) Peso (Kg) _____ 20) Altura: _____

19) IMC: _____

20) Teve alguma perda de peso?

() Sim () Não Quantos? _____

F) INFORMAÇÕES GERAIS

27) Já foi ao dentista? () Sim () Não

28) Você escova os dentes? () Sim () Não Quantas vezes? _____

29) Você faz uso de fio dental? () Sim () Não

30) Você faz uso de enxaguante bucal? () Sim () Não

ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO (IHOS)

PRESENÇA DE PLACA / CÁLCULO DENTAL					
SUPERFÍCIE VESTIBULAR	CÓDIGO		SUPERFÍCIE LINGUAL	CÓDIGO	
	PLACA	CÁLCULO		PLACA	CÁLCULO
DENTE 11			DENTE 36		
DENTE 31					
DENTE 16			DENTE 46		
DENTE 26					

TOTAL 1 (T1) PLACA: _____ TOTAL 2 (T2) _____

CÁLCULO:

RESULTADO FINAL IHO (T1 + T2):

(Soma dos códigos de cada dente dividida pelo total de dentes examinados) () 0 a 1,2 / Satisfatória () 3,1 a 6 / Deficiente () 1,3 a 3 / Regular

Critérios diagnósticos e códigos usados no ÍHOS.			
Critérios para placa	Código	Critérios para cálculo dental	Código
Inexistência de placa	0	Inexistência de cálculo	0
Pouca placa (< de 1/3)	1	Pouco cálculo (< de 1/3)	1
Placa cobrindo + que 1/3 e - de 2/3	2	Cálculo cobrindo + de 1/3 e - de 2/3	2
Placa cobrindo + de 2/3	3	Cálculo cobrindo + de 2/3	3
Dente índice e substituto inexistentes *	X	Dente índice e substituto inexistentes	X

*:Na ausência por exemplo do dente 11 ou 31, são examinados elementos opostos do lado da linha média, como 21 ou 41. Na ausência dos molares são examinados os dentes adjacentes, como 17, 27,37,47. São considerados apenas dentes totalmente erupcionados, que tenham atingido a linha oclusal.

CLASSIFICAÇÃO DOS DENTES

18 17 16 15 14 13 12 11

21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41

31 32 33 34 35 36 37 38

HÍGIDO (H) _____
 CÁRIE CAVITADA (C) _____
 RESTAURADO (R) _____
 AUSENTE (A) _____
 EXTRAÍDO (E) _____
 RESTO RADICULAR (RR) _____
 RESTAURAÇÃO AUSENTE (RA) _____

Avaliação da Mucosite Oral Organização Mundial da Saúde

Mucosite	Primeira semana	Segunda semana	Terceira semana	Quarta semana	Quinta semana
Grau 0					
Grau I					
Grau II					
Grau III					
Grau IV					

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL DO CÂNCER DE
MURIAÉ

O Hospital do Câncer de Muriaé está de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado Atuação das *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* e leveduras do gênero *Candida* como microorganismos agravantes da Mucosite Oral radioinduzida, coordenado pela pesquisadora Adriele de Freitas Neiva Lessa, cirurgiã dentista do Hospital, através da Universidade Federal de Minas Gerais.

O Hospital do Câncer de Muriaé assume o compromisso de apoiar e custear o desenvolvimento da referida pesquisa autorizando a coleta de dados, de amostras e análise das mesmas durante toda a sua realização.

Declaramos ainda o compromisso desta instituição em liberar o referido profissional para participar das atividades do curso, durante todo o período de realização da pesquisa.

Muriaé, 3 de Fevereiro de 2017.

ANEXO II

CERTIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE



DO BRASIL PARA O BRASIL
Os mais qualificados Meios de Cultura você encontra aqui.



ÁGAR CHOCOLATE 90x15mm
REF.:1010 REG.ANVISA/MS 80035670009

Certificamos que as amostras foram analisadas em nosso Laboratório de Controle de Qualidade mediante metodologia indicada para este produto.

FÓRMULA MESTRE DO PRODUTO- VOL. 20 a 22 ml.

COMPOSIÇÃO POR LITRO:

Mistura especial de peptona	23,0g
Amido	1,0g
Cloreto de sódio	5,0g
Agar	10,0g

BASE
Meio de cultura desidratado Ágar Columbia Base

SUPLEMENTO
Hemácia de carneiro desfibrina estéril - 50ml/L

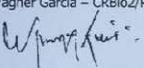
FINALIDADE
Meio de cultura altamente nutritivo destinado ao cultivo e isolamento dos microrganismos fastidiosos, em especial, *Neisseria spp.* a partir de uma variedade de amostras clínicas.

ESTERILIZAÇÃO
O produto foi submetido a um processo de esterilização mediante calor úmido (autodavação) e distribuído em saias limpas conforme requer sua formulação e utilização, para que se mantenha sua esterilidade até o momento do uso.

ARMAZENAMENTO
O produto deve ser armazenado entre 2 - 15 °C. A data de expiração aplica-se ao produto na sua embalagem intacta, quando armazenado em condições adequadas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	RESULTADOS ESPERADOS	RESULTADOS OBTIDOS
Aspecto físico do produto	Firme	Conforme
pH	7,3 ± 0,2	Conforme
Cor	Marrom	Conforme
Cepas controle:		
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	Crescimento favorável	Conforme
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 43069	Crescimento favorável	Conforme
Esterilidade 48h - 35°-37°C	Ausência de crescimento	Conforme

Responsável Técnico
 Wagner Garcia - CRBio2/RJ


LOTE: MIC1807340
FAB:07/02/2018
VAL.: 08/04/2018

Rua Vitor da Costa, 103 - Rio de Janeiro - RJ - CEP:20750-510 | (21) 2501 0888 | (11) 3882-9009 | www.plastlabor.com.br | plastlabor@plastlabor.com.br

ANEXO II

CERTIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE



DO BRASIL PARA O BRASIL
Os mais qualificados Meios de Cultura você encontra aqui.



TUBO COM ÁGAR SABOURAUD 2% COM CLORANFENICOL 16x150mm
REF.:3041 REG. ANVISA/MS80035670010

Certificamos que as amostras foram analisadas em nosso Laboratório de Controle de Qualidade mediante metodologia indicada para este produto.

FÓRMULA MESTRE DO PRODUTO- VOL.7 a 8 ml.

COMPOSIÇÃO POR LITRO:

Peptona	10,0g
Glicose	20,0g
Ágar	20,0g

BASE
Meio de cultura desidratado Sabouraud Agar Modified.

SUPLEMENTO
Cloranfenicol 0,5g/L

FINALIDADE
Meio destinado ao isolamento de dermatófitos e outros fungos patogênicos. Possui cloranfenicol que tem atividade inibidora da flora bacteriana.

ESTERILIZAÇÃO
O produto foi submetido a um processo de esterilização mediante calor úmido (autoclavação) e distribuído em salas limpas conforme requer sua formulação e utilização, para que se mantenha sua esterilidade até o momento do uso.

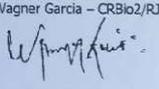
ARMAZENAMENTO
O produto deve ser armazenado entre 2 - 15 °C. A data de expiração aplica-se ao produto na sua embalagem intacta, quando armazenado em condições adequadas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	RESULTADOS ESPERADOS	RESULTADOS OBTIDOS
Aspecto físico do produto	Firme	Conforme
pH	5,6 ± 0,2	Conforme
Cor	Amarelo claro	Conforme
Cepas controle:		
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Crescimento favorável	Conforme
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Ausência de crescimento	Conforme
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ATCC 9533	Crescimento favorável	Conforme
Esterilidade 5 dias - 20º-25ºC	Ausência de crescimento	Conforme

LOTE: MIC1807450
FAB:15/02/2018
VAL.:15/06/2018

Responsável Técnico
Wagner Garcia - CRBio2/RJ



Rua Viaz da Cooia, 103, Rio de Janeiro, RJ, CEP:20790-510. (21) 2501 0883. (11) 3852 9008. www.plastlabor.com.br. plabor@plastlabor.com.br

ANEXO II

CERTIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE



DO BRASIL PARA O BRASIL
Os mais qualificados Meios de Cultura você encontra aqui.



ÁGAR MACCONKEY 90x15mm
REF.:1030 REG.ANVISA/MS 80035670009

Certificamos que as amostras foram analisadas em nosso Laboratório de Controle de Qualidade mediante metodologia indicada para este produto.

FÓRMULA MESTRE DO PRODUTO- VOL. 20 a 22 ml.

COMPOSIÇÃO POR LITRO:

Digerido pancreático de gelatina	17,0g
Peptonas (carne e caseína)	3,0g
Sais biliares	1,5g
Cloreto de sódio	5,0g
Lactose monohidratada	10,0g
Vermelho neutro	0,03g
Cristal violeta	0,001g
Ágar	13,5g

BASE
Meio de cultura desidratado Ágar MacConkey.

FINALIDADE
O Ágar Macconkey é levemente seletivo e diferencial, utilizado para detecção e isolamento de microrganismos gram-negativos de amostras clínicas, produtos derivados do leite, alimentos, água, amostras farmacêuticas e industriais.

ESTERILIZAÇÃO
O produto foi submetido a um processo de esterilização mediante calor úmido (autoclavação) e distribuído em salas limpas conforme requer sua formulação e utilização, para que se mantenha sua esterilidade até o momento do uso.

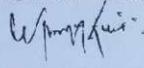
ARMAZENAMENTO
O produto deve ser armazenado entre 2 - 15 °C. A data de expiração aplica-se ao produto na sua embalagem intacta, quando armazenado em condições adequadas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	RESULTADOS ESPERADOS	RESULTADOS OBTIDOS
Aspecto físico do produto	Firme	Conforme
pH	7,1 ± 0,2	7,0
Cor	Vermelho róseo	Conforme
Cepas controle:		
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Crescimento favorável	Conforme
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	Ausência de crescimento	Conforme
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	Crescimento favorável	Conforme
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 14028	Crescimento favorável	Conforme
Esterilidade 48h - 35°-37°C	Ausência de crescimento	Conforme

LOTE: MIC1807418
FAB:14/02/2018
VAL.: 15/05/2018

Responsável Técnico
Wagner Garcia - CRBio2/RJ



Rua Vaz da Costa, 103 - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 20780-510 - (21) 2501 0888 - (11) 3862 9008 - www.plastlabor.com.br - plastlabor@plastlabor.com.br

ANEXO II

CERTIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE



DO BRASIL PARA O BRASIL
Os mais qualificados Meios de Cultura você encontra aqui.



TUBO COM ÁGAR MYCOSEL 16x150mm
REF.:3044 REG. ANVISA/MS80035670010

Certificamos que as amostras foram analisadas em nosso Laboratório de Controle de Qualidade mediante metodologia indicada para este produto.

FÓRMULA MESTRE DO PRODUTO- VOL.7 a 8 ml.

COMPOSIÇÃO POR LITRO:

Peptona de soja	10,0g
Dextrose	10,0g
Cicloheximida	0,4g
Cloranfenicol	0,05g
Ágar	15,5g

BASE
Meio de cultura desidratado Ágar Mycosel.

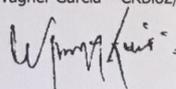
FINALIDADE
Meio altamente seletivo para o isolamento de fungos patogênicos. Contém cicloheximida e cloranfenicol que são agentes seletivos. É utilizado para o isolamento de fungos de vários tipos de amostra, e é recomendado para a recuperação de dermatófitos.

ESTERILIZAÇÃO
O produto foi submetido a um processo de esterilização mediante calor úmido (autoclavação) e distribuído em salas limpas conforme requer sua formulação e utilização, para que se mantenha sua esterilidade até o momento do uso.

ARMAZENAMENTO
O produto deve ser armazenado entre 2 - 15 °C. A data de expiração aplica-se ao produto na sua embalagem intacta, quando armazenado em condições adequadas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	RESULTADOS ESPERADOS	RESULTADOS OBTIDOS
Aspecto físico do produto	Firme	Conforme
pH	6,9 ± 0,2	Conforme
Cor	Amarelado translúcido	Conforme
Cepas controle:		
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Crescimento favorável	Conforme
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Inibição parcial a completa	Conforme
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	Inibição parcial a completa	Conforme
<i>Thichophyton mentagrophytes</i> ATCC 9533	Crescimento favorável	Conforme
Esterilidade 5 dias - 35°-37°C	Ausência de crescimento	Conforme

LOTE: MIC1807313 FAB:06/02/2018 VAL.: 05/08/2018	Responsável Técnico Wagner Garcia - CRBio2/RJ 
--	--

Rua Vaz da Costa, 103. Rio de Janeiro. RJ. CEP:20760-510. (21) 2501 0888. (11) 3862 9008. www.plastlabor.com.br. plabor@plastlabor.com.br

ANEXO III

```
. pwcorr numcig numdent idade imccol1 imccol2 imccol3, obs sig star(5)
```

	numcig	numdent	idade	imccol1	imccol2	imccol3
numcig	1.0000					
	22					
numdent	0.1359	1.0000				
	0.5463					
	22	22				
idade	-0.1527	-0.6240*	1.0000			
	0.4976	0.0019				
	22	22	22			
imccol1	0.1125	-0.2907	0.2640	1.0000		
	0.6180	0.1894	0.2351			
	22	22	22	22		
imccol2	0.1020	-0.1016	0.0511	0.8767*	1.0000	
	0.6516	0.6528	0.8213	0.0000		
	22	22	22	22	22	
imccol3	0.2125	-0.1406	0.2529	0.8309*	0.9307*	1.0000
	0.4294	0.6035	0.3447	0.0001	0.0000	
	16	16	16	16	16	16

ANEXO IV

Valores de referência do hemograma completo para homens

Valor de referência Homens - Hemograma completo	
Hemácias	4,5 a 6,0 milhões/mm ³
Hemoglobina	14,0 a 18,0 g/dL
Hematócrito	42,0 a 50,0%
Leucócitos	4.000 a 10.000/mm ³
Neutrófilos	1.600 a 7.000/mm ³
Plaquetas	150.000 a 400.000/mm ³

Valores de referência do hemograma completo para mulheres

Valor de referência Mulheres- Hemograma completo	
Hemácias	4,1 a 5,1 milhões/mm ³
Hemoglobina	12,0 a 16,0 g/dL
Hematócrito	36,0 a 45,0%
Leucócitos	4.000 a 10.000/mm ³
Neutrófilos	1.600 a 7.000/mm ³
Plaquetas	150.000 a 400.000/mm ³

Resultado dos hemogramas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 01

Coleta 1				
Paciente	Período	Linhagens	Resultado	Valor de referência
#2	QT: 3 dias após Coleta: 1 dia após	Hemácias	4,04 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	13,3g/dL	Abaixo
		Hematócrito	39,6%	Abaixo
		Leucócitos	4.600/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	3.583/mm ³	Conforme
		Plaquetas	260.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,75 milhões/mm ³	Conforme
#3	QT: no dia Coleta: 7 dias antes	Hemoglobina	14,1/g/dL	Conforme
		Hematócrito	43,6%	Conforme
		Leucócitos	4.680/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	2.700/mm ³	Conforme
#4	QT: - Coleta: 1 dia após	Plaquetas	199.000 /mm ³	Conforme
		Hemácias	4,74 milhões/mm ³	Conforme
		Hemoglobina	10,8 g/dL	Abaixo

		Hematócrito	35%	Abaixo		
		Leucócitos	7.200/mm ³	Conforme		
		Neutrófilos	5.256/mm ³	Conforme		
		Plaquetas	264.000/mm ³	Conforme		
		Hemácias	4,62 milhões/mm ³	Conforme		
		Hemoglobina	14,7g/dL	Conforme		
#5	QT: 3 dias antes Coleta: 8 dias após	Hematócrito	42,1%	Conforme		
		Leucócitos	11.720/mm ³	Acima		
		Neutrófilos	8.672/mm ³	Acima		
		Plaquetas	243.000 /mm ³	Conforme		
		Hemácias	3,14 milhões /mm ³	Abaixo		
		Hemoglobina	8,8g/dL	Abaixo		
				Hematócrito	26,80%	Abaixo
#6	QT: 2 dias antes Coleta: 4 dias após	Leucócitos	5.330/mm ³	Conforme		
		Neutrófilos	3.091/mm ³	Conforme		
		Plaquetas	283.000/mm ³	Conforme		
		Hemácias	4,69 milhões/mm ³	Conforme		
		Hemoglobina	13,9 g/dL	Abaixo		
				Hematócrito	41,60%	Abaixo
		#7	QT: 2 dias antes Coleta: no dia	Leucócitos	7.540/mm ³	Conforme
Neutrófilos	4.350 mm ³			Conforme		
Plaquetas	228.000/mm ³			Conforme		
Hemácias	3,69 milhões/mm ³			Abaixo		
Hemoglobina	10,3 g/dL			Abaixo		
				Hematócrito	32,20%	Abaixo
#9	QT: - Coleta: no dia			Leucócitos	5.650/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	3.418 mm ³	Conforme		
		Plaquetas	303.000/mm ³	Conforme		
		Hemácias	5,20 milhões/mm ³	Conforme		
		Hemoglobina	13,6g/dL	Abaixo		
				Hematócrito	43,10%	Conforme
		#10	QT: no dia Coleta: 6 dias após	Leucócitos	7.050/mm ³	Conforme
Neutrófilos	4.413 mm ³			Conforme		
Plaquetas	315.000/mm ³			Conforme		
Hemácias	4,29 milhões/mm ³			Abaixo		
Hemoglobina	13,4 g/dL			Abaixo		
				Hematócrito	39,80%	Abaixo
#11	QT: - Coleta: 4 dias após			Leucócitos	9.900/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	5.871 mm ³	Conforme		
		Plaquetas	267.000/mm ³	Conforme		
		Hemácias	4,36 milhões/mm ³	Abaixo		
		Hemoglobina	13,4 g/dL	Abaixo		
				Hematócrito	37,30%	Abaixo
		#19	QT: no dia Coleta: 13 dias após	Leucócitos	11.200/mm ³	Acima
Neutrófilos	8.870/mm ³			Acima		
Plaquetas	421.000 mm ³			Acima		

#21	QT: - Coleta: no dia	Hemácias	3,70 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	9,3 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	33,40%	Abaixo
		Leucócitos	7.980/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	5.067/mm ³	Conforme
		Plaquetas	442.000/mm ³	Acima
#26	QT: - Coleta: no dia	Hemácias	5,19 milhões/mm ³	Conforme
		Hemoglobina	15,3 g/dL	Conforme
		Hematócrito	47,10%	Conforme
		Leucócitos	5.600/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	2.368/mm ³	Conforme
		Plaquetas	203.000/mm ³	Conforme

QT: quimioterapia; -: tratamento realizado há mais de um mês.

Resultado dos hemogramas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 02

Coleta 2				
Paciente	Período	Linhagens	Resultado	Valor de referência
#2	QT: 1 dia antes Coleta: 11 dias após	Hemácias	2,81 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	9,2g/dL	Abaixo
		Hematócrito	27,20%	Abaixo
		Leucócitos	2.500/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	1.465 mm ³	Abaixo
		Plaquetas	242.000/mm ³	Conforme
#3	QT: no dia Coleta: 1 dia antes	Hemácias	4,18 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	13,3 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	38,30%	Abaixo
		Leucócitos	1.210/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	598 mm ³	Abaixo
		Plaquetas	139.000/mm ³	Abaixo
#4	QT: no dia Coleta: 10 dias antes	Hemácias	3, 71 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	10,7g/dL	Abaixo
		Hematócrito	32,20%	Abaixo
		Leucócitos	4.730/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	4.063 mm ³	Conforme
		Plaquetas	186.000/mm ³	Conforme
#5	QT: - Coleta: 2 dias antes	Hemácias	3,85 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	11,8g/dL	Abaixo
		Hematócrito	36,20%	Abaixo
		Leucócitos	5.800/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	4.025 mm ³	Conforme
		Plaquetas	341.000/mm ³	Conforme
	QT: -	Hemácias	4,23 milhões/mm	Abaixo

#6	Coleta: 10 dias após	Hemoglobina	11,9 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	35,70%	Abaixo
		Leucócitos	4.140/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	2.960 mm ³	Conforme
		Plaquetas	180.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,74 milhões/mm ³	Conforme
#7	QT: 1 dias antes Coleta: 1 dias antes	Hemoglobina	13,7g/dL	Abaixo
		Hematócrito	42,00%	Conforme
		Leucócitos	3.670/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	2.778 mm ³	Conforme
		Plaquetas	221.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,45 milhões/mm ³	Abaixo
#8	QT: no dia Coleta: 8 dias após	Hemoglobina	12,3 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	37,10%	Abaixo
		Leucócitos	3.320 /mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	2.061 mm ³	Conforme
		Plaquetas	315.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	3,30 milhões/mm ³	Abaixo
#9	QT: - Coleta: 2 dias após	Hemoglobina	9,3 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	24,40%	Abaixo
		Leucócitos	1.130/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	810 mm ³	Abaixo
		Plaquetas	217.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,58 milhões/mm ³	Conforme
#10	QT: 7 dias antes Coleta: 7 dias antes	Hemoglobina	11,9g/dL	Abaixo
		Hematócrito	38,80%	Abaixo
		Leucócitos	10.850/mm ³	Acima
		Neutrófilos	9.135 mm ³	Acima
		Plaquetas	317.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	5,78 milhões/mm ³	Conforme
#12	QT: 12 dias após Coleta: 4 dias antes	Hemoglobina	15,7 g/dL	Conforme
		Hematócrito	44,20%	Conforme
		Leucócitos	7.790/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	6.730 mm ³	Conforme
		Plaquetas	120.000/mm ³	Abaixo
		Hemácias	4,09 milhões/mm ³	Abaixo
#13	QT: no dia Coleta: 14 dias após	Hemoglobina	10,4g/dL	Abaixo
		Hematócrito	32,50%	Abaixo
		Leucócitos	4.790/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	3.750 mm ³	Conforme
		Plaquetas	145.000/mm ³	Abaixo
		Hemácias	3,62 milhões/mm ³	Abaixo
#17	QT: 2 dias após Coleta: 7 dias antes	Hemoglobina	10,8g/dL	Abaixo
		Hematócrito	32,70%	Conforme
		Leucócitos	6.450/ mm ³	Conforme
		Neutrófilos	5.031 /mm ³	Conforme

#19	QT: no dia Coleta: 3 dias antes	Plaquetas	120.000 mm ³	Abaixo
		Hemácias	4,09 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	12,3 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	36,60%	Abaixo
		Leucócitos	7.040/ mm ³	Conforme
		Neutrófilos	5.061/ mm ³	Conforme
		Plaquetas	347.000/mm ³	Conforme
#21	QT: no dia Coleta: 14 dias antes	Hemácias	3,56 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	8,3 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	28,00%	Abaixo
		Leucócitos	8.460/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	6.869/mm ³	Conforme
		Plaquetas	252.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,36 milhões/mm ³	Abaixo
#23	QT: no dia Coleta: 3 dias antes	Hemoglobina	12,2 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	35,30%	Abaixo
		Leucócitos	6.210 milhões/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	5.222 milhões/mm ³	Conforme
		Plaquetas	202.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,65 milhões/mm ³	Conforme
		Hemoglobina	11,5 g/dL	Abaixo
#25	QT: 1 dia antes Coleta: 14 dias antes	Hematócrito	36,20%	Conforme
		Leucócitos	8.000/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	6.568 milhões/mm ³	Conforme
		Plaquetas	376.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,75 milhões/mm ³	Conforme
		Hemoglobina	14,8g/dL	Conforme
		Hematócrito	41,30%	Abaixo
#26	QT: no dia Coleta: 1 dia antes	Leucócitos	5.210/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	2.261/mm ³	Conforme
		Plaquetas	185.000/mm ³	Conforme

QT: quimioterapia; -: tratamento realizado há mais de um mês.

Resultado dos hemogramas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Muriaé – MG, considerando a coleta 03

Coleta 3				
Paciente	Período	Linhagens	Resultado	Valor de referência
#2	QT: - Coleta: 7 dias antes	Hemácias	2,30 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	7,7g/dL	Abaixo
		Hematócrito	22,40%	Abaixo
		Leucócitos	9.010/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	8.018 mm ³	Acima
		Plaquetas	140.000/mm ³	Abaixo

		Hemácias	3,70 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	11,9 g/dL	Abaixo
#3	QT: - Coleta: 11 dias antes	Hematócrito	34,70%	Abaixo
		Leucócitos	3.140/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	1.808/mm ³	Conforme
		Plaquetas	319.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	2,86 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	8,7 g/dL	Abaixo
#4	QT: - Coleta: no dia	Hematócrito	26,50%	Abaixo
		Leucócitos	5.860/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	4.576 mm ³	Conforme
		Plaquetas	83.000/mm ³	Abaixo
		Hemácias	3,64 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	11,1 g/dL	Abaixo
#5	QT: - Coleta: 4 dias antes	Hematócrito	33,70%	Abaixo
		Leucócitos	6.420/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	4.006 mm ³	Conforme
		Plaquetas	345.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,04 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	11,1 g/dL	Abaixo
#6	QT: - Coleta: 4 dias antes	Hematócrito	35,00%	Abaixo
		Leucócitos	2.120/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	869,20 mm ³	Abaixo
		Plaquetas	114.000/mm ³	Abaixo
		Hemácias	4,15 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	12,4 g/dL	Abaixo
#7	QT: 1 dia antes Coleta: no dia	Hematócrito	36,20%	Abaixo
		Leucócitos	2.840/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	1.999/mm ³	Abaixo
		Plaquetas	149.000/ mm ³	Abaixo
		Hemácias	4,71 milhões/mm ³	Conforme
		Hemoglobina	12,8 g/dL	Abaixo
#8	QT: - Coleta: no dia	Hematócrito	39,30%	Abaixo
		Leucócitos	5.480/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	4.033/mm ³	Conforme
		Plaquetas	197.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	3,13 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	9,1 g/dL	Abaixo
#9	QT: - Coleta: 5 dias após	Hematócrito	29,60%	Abaixo
		Leucócitos	1.200 mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	740 mm ³	Abaixo
		Plaquetas	155.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	3,56 milhões/mm ³	Abaixo
#13	QT: - Coleta: 7 dias após	Hemoglobina	9,3g/dL	Abaixo
		Hematócrito	29,50%	Abaixo
		Leucócitos	2.840 /mm ³	Abaixo

		Neutrófilos	2.010 mm ³	Conforme
		Plaquetas	145.000/mm ³	Abaixo
		Hemácias	3,66 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	10,5g/dL	Abaixo
#16	QT: - Coleta: 5 dias após	Hematócrito	33,00%	Abaixo
		Leucócitos	6.850/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	5.897/mm ³	Conforme
		Plaquetas	204.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	2,53 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	8,1 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	24,30%	Abaixo
#17	QT: 3 dias antes Coleta: 5 dias antes	Leucócitos	4.590/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	1.459/ mm ³	Abaixo
		Plaquetas	120.000 mm ³	Abaixo
		Hemácias	3,62 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	10,9 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	32,00%	Abaixo
		Leucócitos	5.560/mm ³	Conforme
#19	QT: 10 dias após Coleta: 5 dias antes	Neutrófilos	5.560/mm ³	Conforme
		Plaquetas	220.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	3,73 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	8,6g/dL	Abaixo
		Hematócrito	30,50%	Abaixo
		Leucócitos	2.300/mm ³	Abaixo
		Neutrófilos	1.481/mm ³	Abaixo
#21	QT: no dia Coleta: 17 dias antes	Plaquetas	253.000/mm ³	Conforme
		Hemácias	4,09 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	12,2g/dL	Abaixo
		Hematócrito	32,90%	Abaixo
		Leucócitos	4.620 milhões/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	3.672 milhões/mm ³	Conforme
		Plaquetas	220.000/mm ³	Conforme
#23	QT: 5 dias após Coleta: 3 dias antes	Hemácias	3,25 milhões/mm ³	Abaixo
		Hemoglobina	8,2 g/dL	Abaixo
		Hematócrito	26,20%	Abaixo
		Leucócitos	6.030/mm ³	Conforme
		Neutrófilos	4.980 milhões/mm ³	Conforme
		Plaquetas	233.000/mm ³	Conforme
		#25	QT: - Coleta: 1 dias antes	

QT: quimioterapia; -: tratamento realizado há mais de um mês.

Antes da quimioterapia geralmente é realizado hemograma e após uma consulta e avaliação do exame é que a quimioterapia é executada. Diante disso, é importante ressaltar que apesar de descrito que o exame foi efetuado no dia de quimioterapia, não necessariamente a mesma foi realizada.

ANEXO V

Hospital do Cancer de Muriae

Relatório do Laboratório

Cliente bioMerieux: Impresso a 25/Jul/2018 16:42 BRT
 Nº do Sistema: Impresso por: labadmin
 Nome do Doente: ID do Doente: 222796
 Grupo de Isolados: 774248-1

Tipo de carta: GN Aparelho de teste: 0000170830C2 (13515)
 Tipo de carta: AST-N239 Aparelho de teste: 0000170830C2 (13515)

Bionúmero: 6607735757565352

Comentários:

Informações da Identificação	Carta: GN	Nº de Lote: 2410464203	Data de Validade: 5/Mar/2019 11:00 BRT
	Concluído: 20/Jul/2018 20:29 BRT	Estado: Final	Hora da Análise: 9,00 Horas
Microorganismo Seleccionado	98% Probabilidade Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae		
	Bionúmero: 6607735757565352	Confiança: Excelente identificação	
Microorganismo FRS			
Microorganismos de Análise e Testes a Separar:			
Mensagens da Análise:			
Contradizem o(s) Perf(i)(s) Biológico(s) Tipico(s)			
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae 5KG(20).			

Versão do VITEK 2 Systems instalada: 07.01
 Norma de interpretação CMI: Cópia de Global CLSI-based
 Nome dos Conjuntos de Parâmetros AES: Anvisa ND1/2010 /CLSI 2014

Norma de interpretação Terapêutica: NATURAL RESISTANCE
 Último Parâmetro AES Modificado: 9/Ago/2016 10:56 BRT

Página 1 de 2

ANEXO V

Hospital do Cancer de Muriae

Relatório do Laboratório

Cliente bioMérieux: Impresso a 25/Jul/2018 16:42 BRT
 Nº do Sistema: Impresso por: labadmin

Nome do Doente: ID do Doente: 222796
 Grupo de Isolados: 774248-1

Tipo de carta: GN Aparelho de teste: 0000170830C2 (13515)
 Tipo de carta: AST-N239 Aparelho de teste: 0000170830C2 (13515)

Bionúmero: 6607735757565352

Informações de Sensibilidade	Carta: AST-N239	Nº de Lote: 6390654103	Data de Validade: 11/Set/2019 11:00 BRT		
	Concluído: 20/Jul/2018 20:14 BRT	Estado: Final	Hora da Análise: 8,75 Horas		
Antibiótico	CMI	Interpretação	Antibiótico	CMI	Interpretação
BLSE	POS.	+	Cefepima	<= 1	*R
Ampicilina	>= 32	R	Ertapenem	<= 0,5	S
Ampicilina/sulbactam	16	I	Imipenem	<= 0,25	S
Piperacilina/Tazobactam	8	S	Meropenem	<= 0,25	S
Cefuroxima	4	*R	Amicacina	<= 2	S
Cefuroxima Axetil	4	*R	Gentamicina	<= 1	S
Cefoxitina	<= 4	S	Ciprofloxacina	1	S
Ceftazidima	<= 1	*R	Tigeciclina	<= 0,5	S
Ceftriaxona	2	*R	Colistina	<= 0,5	S

+= Antibiótico Deduzido * = Modificação do AES ** = Modificado pelo Utilizador

Resultados AES:	Última Modificação: 9/Ago/2016 10:56 BRT	Conjunto de Parâmetros: Anvisa N01/2010 /CLSI 2014
Nível de Confiança:	Consistente	

Ação	Nome (ID Utilizador)	Data/Hora	Comentário
Revisto por:	(labadmin)	23/Jul/2018 07:11 BRT	

Versão do VITEK 2 Systems instalada: 07.01
 Norma de interpretação CMI: Cópia de Global CLSI-based
 Norma dos Conjuntos de Parâmetros AES: Anvisa N01/2010 /CLSI 2014
 Norma de interpretação Terapêutica: NATURAL RESISTANCE
 Último Parâmetro AES Modificado: 9/Ago/2016 10:56 BRT

Página 2 de 2

ANEXO VI



Certificado

Certificamos que ADRIELE DE FREITAS NEIVA LESSA participou do 6º Simpósio Internacional de Microbiologia Clínica realizado no Bourbon Convention Ibirapuera Hotel, na cidade de São Paulo, SP, no período de 11 a 12 de agosto de 2018.

11 e 12 de agosto de 2018 – Bourbon Convention Ibirapuera Hotel – São Paulo - Brasil

Carlos P. Taborda
Carlos Pelleschi Taborda
Presidente da SBM

Jorge Luiz Mello Sampaio
Jorge Luiz Mello Sampaio
1º Secretário da SBM



11 e 12
de agosto **2018**
São Paulo - SP

Organização e Realização

SBM SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
MICROBIOLOGIA

ANEXO VI



Certificado

Certificamos que o trabalho intitulado MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF HEAD AND NECK CANCER PATIENTS IN THE PRESENCE OF RADIOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS com a autoria de: LESSA, A.F.N., JOHANN, S., VIEIRA, C.D., SANTOS, S.G. foi apresentado na forma de pôster durante o 6º Simpósio Internacional de Microbiologia Clínica realizado no Bourbon Convention Ibirapuera Hotel, na cidade de São Paulo, SP, no período de 11 a 12 de agosto de 2018.

11 e 12 de agosto de 2018 – Bourbon Convention Ibirapuera Hotel – São Paulo - Brasil

Carlos P. Taborda
 Carlos Pelleschi Taborda
 Presidente da SBM

Jorge Luiz Mello Sampaio
 Jorge Luiz Mello Sampaio
 1º Secretário da SBM



11 e 12
 de agosto **2018**
 São Paulo - SP

Organização e Realização

SBM SOCIEDADE
 BRASILEIRA DE
 MICROBIOLOGIA

ANEXO VI



V SIMPÓSIO DE MICROBIOLOGIA DA UFMG

PROFESSOR EDUARDO OSÓRIO CISALPINO:

Desafios Atuais no Enfrentamento de Doenças Microbianas

CERTIFICADO

Certificamos que **Adriele de Freitas Neiva Lessa** participou do “V Simpósio de Microbiologia da UFMG – Professor Eduardo Osório Cisalpino: Desafios Atuais no Enfrentamento de Doenças Microbianas”, promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, nos dias 05 e 06 de setembro de 2018, contabilizando 16 horas.

Profa. Dra. Simone Gonçalves dos Santos
Coordenadora do V Simpósio de Microbiologia da UFMG

Prof. Dr. Márcio Guimarães da Fonseca
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia

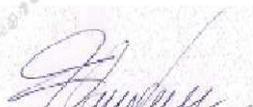
ANEXO VI


V SIMPÓSIO DE MICROBIOLOGIA DA UFMG
PROFESSOR EDUARDO OSÓRIO CISALPINO:
Desafios Atuais no Enfrentamento de Doenças Microbianas
CERTIFICADO

Certificamos que Lessa, A.F.N. ; Johann, S.; Vieira, C.D.; Santos, S.G . teve o seu trabalho "LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E MUDANÇAS NA MICROBIOTA ORAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA" APRESENTADO NA CATEGORIA POSTER no "V Simpósio de Microbiologia da UFMG – Professor Eduardo Osório Cisalpino: Desafios Atuais no Enfrentamento de Doenças Microbianas", promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, nos dias 05 e 06 de setembro de 2018.



Prof^a. Dra. Simone Gonçalves dos Santos
Coordenadora do V Simpósio de Microbiologia da UFMG



Paulo Roberto Guimarães da Fonseca
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia