

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Instituto de Ciências Biológicas  
Programa de Pós-Graduação em Patologia

Francine Barros de Oliveira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS À  
DOR OROFACIAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA  
DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE MUCOSA ORAL**

Belo Horizonte  
2023

Francine Barros de Oliveira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS À  
DOR OROFACIAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA  
DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE MUCOSA ORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Patologia Investigativa. Linha de Pesquisa: Patologia Clínica e Medicina Laboratorial

Orientadora: Prof. Dra. Camila Megale de Almeida Leite

Coorientadora: Prof. Dra. Patrícia Rocha Martins

Belo Horizonte  
2023

043

Oliveira, Francine Barros de.

Associação entre aspectos clínicos e histopatológicos à dor orofacial e qualidade de vida em pacientes com carcinoma de células escamosas de mucosa oral [manuscrito] / Francine Barros de Oliveira. – 2023.

130 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof. Dra. Camila Megale de Almeida Leite. Coorientadora: Prof. Dra. Patrícia Rocha Martins.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Patologia.

1. Patologia. 2. Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço. 3. Dor Facial. 4. Qualidade de Vida. 5. Linfócitos Infiltrantes de Tumores. I. Leite, Camila Megale de Almeida. II. Martins, Patrícia Rocha. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 616



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFMG

**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado Nº 462 DE FRANCINE BARROS DE OLIVEIRA**

Realizou-se, no dia 31 de março de 2023, às 9 horas, no formato remoto, Plataforma TEAMS da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de Dissertação, intitulada **“Associação entre Aspectos Clínicos e Histopatológicos à Dor Orofacial e à Qualidade de Vida em Pacientes com Carcinoma de Células Escamosas da Mucosa Oral”**, apresentada por **Francine Barros de Oliveira** número de registro 2020696171, graduada no curso de Odontologia, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em PATOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: **Profa. Diele Carine Barreto Arantes**, Centro Universitário Newton Paiva – BH/MG; **Profa. Sara Santos Bernardes**, ICB/UFMG; Residente Dra. **Patrícia Rocha Martins**, ICB/UFMG – COORIENTADORA e **Profa. Camila Megale de Almeida Leite**, ICB/UFMG – ORIENTADORA.

A Comissão considerou a Dissertação:

APROVADA

REPROVADA

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 31 de março de 2023.

\* De acordo com as Normas Gerais de Pós-Graduação da UFMG o grau de Mestre só será concedido ao aluno que entregar ao Colegiado do Curso, no prazo máximo de 60 dias, a versão final da Dissertação, em conformidade com as indicações da Comissão Examinadora. Após a entrega da versão final com a documentação exigida para emissão de Diploma, a secretaria emitirá Certificado de Conclusão do Mestrado.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Megale de Almeida Leite, Professora do Magistério Superior**, em 03/04/2023, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sara Santos Bernardes, Professora do Magistério Superior**, em 04/04/2023, às 13:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia Rocha Martins, Usuário Externo**, em 04/04/2023, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diele Carine Barreto Arantes, Usuária Externa**, em 10/04/2023, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2179074** e o código CRC **8133273C**.

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFMG

### FOLHA DE APROVAÇÃO

*“Associação entre aspectos clínicos e histopatológicos à dor orofacial e à qualidade de vida em pacientes com carcinoma de células escamosas da mucosa oral”*

**FRANCINE BARROS DE OLIVEIRA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de **Pós-Graduação em Patologia**, como requisito para obtenção do grau de **Mestre em PATOLOGIA**, área de concentração **PATOLOGIA INVESTIGATIVA**.

Aprovada em 31 de março de 2023, pela banca constituída pelos membros:

**Profa. Diele Carine Barreto Arantes - Centro Universitário Newton Paiva**

**Profa. Sara Santos Bernardes, ICB/UFMG**

**Residente Dra. Patrícia Rocha Martins, ICB/UFMG – COORIENTADORA**

**Profa. Camila Megale de Almeida Leite, ICB/UFMG – ORIENTADORA**

**Belo Horizonte, 31 de março de 2023.**



Documento assinado eletronicamente por **Camila Megale de Almeida Leite, Professora do Magistério Superior**, em 03/04/2023, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sara Santos Bernardes, Professora do Magistério Superior**, em 04/04/2023, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia Rocha Martins, Usuário Externo**, em 05/04/2023, às 09:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diele Carine Barreto Arantes, Usuária Externa**, em 10/04/2023, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2179076** e o código CRC **56AA590A**.

*Aos meus avós, José de Oliveira e Jovencina Tavares de Oliveira, com muito amor e carinho, que sempre foram a luz em minha vida e agora, da casa de Deus, intercedem por mim. Meus avós foram exemplo de amor, sabedoria e perseverança, e me ensinaram valores que levo comigo até hoje. Sinto muita saudade deles, mas sei que suas bênçãos continuam me acompanhando e guiando meus passos. Dedico o mérito deste trabalho aos meus avós como uma pequena homenagem ao amor e ao carinho que sempre recebi. Com certeza, este é um momento de muita emoção e gratidão. Muito obrigada por tudo o que vocês representam em minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por todas as oportunidades proporcionadas ao longo da minha jornada. Mesmo diante das minhas ausências, sua presença é notória em cada etapa da minha vida.

Expresso a minha mais profunda gratidão aos meus pais, Franklin de Oliveira Neto e Maria Ângela de Barros Oliveira, que sempre foram o meu alicerce, e me preparam com coragem para enfrentar os desafios e determinação para alcançar os meus sonhos. Desde muito cedo, vocês me ensinaram o valor do trabalho, da perseverança e da dedicação, e me incentivaram a buscar sempre o meu melhor em tudo o que eu fizesse.

Agradeço de forma especial as minhas orientadoras, Camila Megale de Almeida Leite e Patrícia Rocha Martins, que tiveram toda a paciência no momento mais delicado da minha vida. Sempre estiveram ao meu lado sem julgamento acreditando no meu potencial. Foram os meus presentes nessa jornada. Exímias docentes, orientadoras, profissionais, pesquisadoras, e são exemplo de compromisso e ética no ensino e pesquisa na UFMG. Além da gratidão por todo carinho, cuidado e dedicação comigo, me inspiraram a dar o meu melhor. Acredito que sou muito privilegiada por ter contado com profissionais tão comprometidas e dedicadas na minha formação acadêmica.

O meu amor, Gilliard, agradeço o seu companheirismo, carinho, paciência e principalmente a compreensão pela minha ausência como recém-casados e sua esposa nos momentos de estudo. Envio-te o meu amor e meu agradecimento. Muito obrigada!

Também expresso minha gratidão ao meu irmão Bruno e minha cunhada Larissa pelos presentes que motivam a minha vida, Otávio e Helena. Muito obrigada por todo amor, compreensão e parceria. À toda minha família que estão na torcida, em especial, as minhas tias, Sônia e Sandra, que sempre abriram a casa para me receber com tanto carinho.

Também agradeço aos pesquisadores do IPEMP e aos médicos e residentes do ambulatório de cabeça e pescoço do Hospital Luxemburgo que me permitiram realizar a pesquisa. E aos pacientes e voluntários que aceitaram participar e colaborar com a nossa investigação. Muito obrigada!

Por fim, agradeço a todos que de forma direta ou indireta que colaboraram para realização deste trabalho e a concretização desse sonho de me tornar mestra. Muito obrigada!



## RESUMO

O CCE de mucosa oral e orofaringe apresenta alta prevalência e taxa de mortalidade, sendo a dor é um sintoma clínico muito prevalente. Este estudo foi desenvolvido no intuito de relacionar os aspectos clínicos e histopatológicos à dor orofacial e à qualidade de vida em pacientes com CCE. Foram recrutados 37 pacientes em um hospital de Belo Horizonte/MG, com diagnóstico prévio de CCE de mucosa oral. Foram aplicados questionários para dados clínicos, dor e qualidade de vida. A densidade do infiltrado inflamatório tumoral intra/peritumoral foi analisada em amostras de peças cirúrgicas coradas por hematoxilina e eosina. Demais dados histopatológicos foram extraídos do prontuário dos pacientes do estudo. Além disso, foi analisado o valor prognóstico de células inflamatórias presentes nos hemogramas colhidos até 30 dias antes da cirurgia. As razões de neutrófilos/linfócitos, plaquetas/linfócitos e monócitos/linfócitos foram utilizadas para estabelecer o índice de inflamação sistêmico e esses dados foram associados com as variáveis clínicas, tais como localização do tumor, tamanho, grau histopatológico, comprometimento linfonodal, metástase e o estadiamento pré e pós-tratamento. Os dados foram analisados pelos testes T, Mann-Whitney ou teste de Fisher. As análises de sobrevida foram realizadas pelo teste de Kaplan Meier com intervalo de confiança de 95%. Todas as análises foram feitas no software IBM SPSS versão 25 com nível de significância de 5%. A dor esteve presente em 100% da população, sendo a língua o local mais prevalente. A intensidade da dor foi moderada, com presença de componentes neuropáticos. A intensidade da dor se associou à localização do tumor na região de boca, à maior dificuldade para mastigar e disfonia – sobretudo se dor profunda, difusa, contínua e com componentes neuropáticos – e à pior qualidade de vida. Indivíduos com lesão nodular ou ulcero/infiltrativa apresentaram mais dor tipo pontada/agulhada/fisgada/lacerante. Pacientes com alta densidade de linfócitos infiltrantes tumorais apresentaram mais chance de estar em estádios mais avançados da doença e a dor localizada associou-se à baixa densidade de linfócitos infiltrantes tumorais. Não houve associação entre linfócitos infiltrantes tumorais e necrose, hemorragia ou invasão perineural/ linfovascular. Os pacientes segregados com alto valor de razão neutrófilos/linfócitos foram associados com a localização do tumor na orofaringe, comprometimento linfonodal (N1) e estadio inicial avançado (IV) e corresponderam ao pior desfecho clínico. Por fim, não foi encontrado associações entre o índice de inflamação sistêmico e as variáveis clínicas. Os achados contribuem para a compreensão entre dor, qualidade de vida e características clínicas e histopatológicas do tumor com futuras repercussões no prognóstico e tratamento dos pacientes com carcinoma de células escamosas.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço. Dor Facial. Qualidade de Vida. Linfócitos infiltrantes tumorais.

## ABSTRACT

Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa and oropharynx shows a high prevalence and mortality rate, and pain is a critical clinical symptom. The aims were to relate clinical and histopathological aspects to orofacial pain and life quality in 37 patients with a prior diagnosis of oral squamous cell carcinoma in mouth or oropharynx. Questionnaires for clinical data, pain, and life quality were applied. Histopathological data were also collected from the patient's medical records and correlated with the analysis of slides of patients' biopsies stained with hematoxylin and eosin. Intra/peritumoral tumor-infiltrating lymphocytes density was assessment. In addition, the prognostic value of inflammatory cells presents in blood counts collected before surgery was investigated. The neutrophil/lymphocyte ratios, platelets/lymphocytes, and monocytes/lymphocytes were used to establish the systemic inflammation index. These data were associated with clinical variables, such as tumor location, size, histopathological grade, lymph node involvement, metastasis, and pre- and post-treatment staging. Data were analyzed by test T, Mann-Whitney, or Fisher test. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier test with a 95% confidence interval. All analyses were performed using IBM SPSS software, version 25, with a significance level of 5%. Pain was present in 100% of the population, with the tongue being the most prevalent location. The pain intensity was moderate, with the presence of neuropathic components. Pain intensity is associated with tumor location in mouth, greater difficulty chewing and dysphonia – especially deep, diffuse, continuous pain and with neuropathies – and worse life quality components. Individuals with nodular or ulcerative/infiltrative lesions had pain that was more like stabbing, needling, snaking, or lacerating. Individuals with nodular or ulcerative/infiltrative lesions had pain that was more like stabbing, needling, snaking, or lacerating. Patients with a high density of tumor-infiltrating lymphocytes were more likely to be in more advanced stages of the disease, and localized pain was associated with a low density of tumor-infiltrating lymphocytes. There was no association between tumor-infiltrating lymphocytes and necrosis, hemorrhage, or perineural or lymph vascular invasion. Patients segregated with a high neutrophil/lymphocyte ratios value were associated with tumor location in oropharynx, lymph node involvement (N1), and an advanced initial staging (IV) that corresponded to the worst clinical outcome. Finally, associations between systemic inflammation index and clinical variables showed no association. The findings contribute to the understanding of pain, life quality, and clinical and

histopathological characteristics of the tumor, with future repercussions on the prognosis and treatment of patients with squamous cell carcinoma.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck. Facial pain. Life quality. Tumor-infiltrating lymphocytes.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição da porcentagem de Linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) .....	51
Figura 2 – Avaliação de sobrevida dos pacientes .....	54
Figura 3 - Razão do número absoluto de neutrófilos, monócitos e plaquetas pelo número de linfócitos sistêmicos. ....	55
Figura 4 - Associação entre variáveis clínicas e níveis de neutrófilos/linfócitos sanguíneos .....	57
Figura 5 - Associação entre variáveis clínicas e níveis de plaquetas/linfócitos sanguíneos .....	58
Figura 6 - Associação entre variáveis clínicas e níveis de monócitos/linfócitos sanguíneos .....	59
Figura 7 - Associação entre variáveis clínicas e Índice de inflamação sistêmica (SII) .....	60
Figura 8 - Análise de sobrevida dos pacientes segregados por grupos de acordo com as razões de neutrófilos, monócitos, plaquetas/ linfócitos .....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica.....	34
Tabela 2 – Hábitos e sintomas.....	36
Tabela 3 – Hábitos e sintomas quantitativos.....	37
Tabela 4 - Avaliação da dor.....	38
Tabela 5 - Avaliação da dor.....	39
Tabela 6 - Correlação entre dor e variáveis clínicas quantitativas.....	40
Tabela 7 - Correlação entre avaliação multidimensional da dor e variáveis clínicas quantitativas.....	41
Tabela 8 - Associação entre qualidade da dor e variáveis clínicas quantitativas.....	42
Tabela 9 - Associação entre classificação da dor e variáveis clínicas quantitativas.....	43
Tabela 10 - Correlação entre qualidade de vida e variáveis clínicas quantitativa.....	44
Tabela 11 - Caracterização clínica do tumor.....	45
Tabela 12 - Caracterização histopatológica e TNM.....	47
Tabela 13 - Estadiamento, tratamento proposto e avaliação do tratamento.....	49
Tabela 14 - Avaliação histopatológica em biópsias.....	50
Tabela 15 - Associação entre Infiltrado linfocitário Tumoral (TILs) e variáveis histopatológicas.....	52
Tabela 16 - Associação entre intensidade da dor (EVA) no momento e variáveis clínicas qualitativas.....	63
Tabela 17 - Associação entre intensidade da dor (EVA) no último mês e variáveis clínicas qualitativas.....	65
Tabela 18 - Associação entre avaliação multidimensional da dor (McGill) e variáveis clínicas qualitativas.....	67
Tabela 19 - Associação entre qualidade da dor e variáveis clínicas qualitativas.....	70
Tabela 20 - Associação entre interferência da dor na vida diária e variáveis clínicas qualitativas.....	74
Tabela 21 - Associação entre classificação da dor e variáveis clínicas qualitativas.....	76
Tabela 22 - Associação entre qualidade de vida e variáveis clínicas quantitativas.....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Análise de Variância
BH	Belo Horizonte
BVS	Biblioteca Virtual e Saúde
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CEO	Centro de Especialidade de Oncologia
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DN	Dor Neuropática
DOI	Profundidade de Invasão
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSF	Sobrevida Livre da Doença
EUA	Estados Unidos da América
EVA	Escala Visual Analógica
HE	Lâmina Corada com Eosina & Hematoxilina
HPV	Papilomavírus Humano
IASP	International Association for the Study of Pain
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IEPI	Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação
IMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
IMP	Instituto Mário Penna
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INHANCE	International Head and Neck Cancer Epidemiology
LANSS	LANSS Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
MG	Minas Gerais
MLR	Razão Monócitos/Linfócitos
MPQ	Questionário de McGill
NLR	Razão Neutrófilos/Linfócitos
OHIP-14	Oral Health Impact Profile
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Sobrevida Global
PLR	Razão Plaquetas/Linfócitos
QT	Quimioterapia

QV      Qualidade de Vida  
RMBH   Região Metropolitana de Belo Horizonte  
RT      Radioterapia  
SII      Índice de Inflamação Sistêmica  
SUS      Sistema Único de Saúde  
TCLE   Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TILs    Infiltrado de Linfócitos Tumorais  
TME    Microambiente Tumoral  
TNM    (T) Tamanho do Tumor; (N) Linfonodo; (M) Metástase à Distância  
UFMG   Universidade Federal de Minas Gerais



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. OBJETIVO.....	21
2.1.    Objetivos específicos .....	21
3. METODOLOGIA .....	22
3.1.    Amostragem.....	22
3.2.    Coleta de dados sociodemográficos e hábitos .....	23
3.3.    Coleta de dados sobre sintomas e dados clínicos histopatológicos .....	24
3.3.1.    Avaliação da dor e da dor orofacial .....	24
3.3.2.    Caracterização histopatológica das lesões .....	26
4.1.    Dados Clínicos .....	33
4.1.1.    Características gerais e sociodemográficas da população estudada.....	33
4.1.2.    Caracterização de hábitos e sintomas da população estudada .....	34
4.1.3.    Caracterização da dor orofacial da população estudada .....	37
4.1.4.    Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal da população estudada .....	39
4.1.5.    Associação entre aspectos clínicos .....	39
4.2.    Dados clínicos-patológicos .....	44
4.2.1.    Caracterização clínico-patológica das lesões da população estudada.....	44
4.2.2.    Avaliação de sobrevida .....	53
4.2.3.    Avaliação do valor prognóstico da razão de células inflamatórias .....	55
4.3.    Associação entre os aspectos clínicos ou clínico-patológicos à dor e à qualidade de vida .....	61
5. DISCUSSÃO.....	81
6. CONCLUSÃO .....	100
REFERÊNCIAS.....	101
APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .....	110

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO SOCIODEMOGRÁFICO, ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICO.....	112
ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO MCGILL MODIFICADO E EVA .....	114
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO LANSS .....	117
ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO OHIP-14 .....	118
ANEXO 6 – ACEITE COEP-UFMG .....	119

## 1. INTRODUÇÃO

Dentre os cânceres que acometem a região de cabeça e pescoço, os cânceres da mucosa oral e orofaringe são o tipo de neoplasia mais comum em todo o mundo, estando entre os 10 principais cânceres de maior incidência, sendo o tipo histológico carcinoma de células escamosas (CCE) o mais prevalente e corresponde a 90% dos casos. O CCE da região de cabeça e pescoço é marcado pela vasta heterogeneidade e é influenciado por diversos fatores como localização anatômica, estadió, hábitos, idade, sexo e predisposição genética (JOHNSON et al., 2020). Dentre os CCEs que acometem a região de cabeça e pescoço, o CCE da mucosa oral apresenta a maior incidência, como diagnóstico de cerca de 95% dos casos (LONGO et al., 2021). A delimitação do CCE da mucosa oral não é bem definida e corresponde às regiões de lábios, mucosa jugal, palato duro, rebordo alveolar, língua, assoalho de boca ou região sublingual até a região de orofaringe que acomete a região de palato mole, úvula, amígdalas e base de língua (INCA, 2019). A mucosa oral e orofaringe apresentam morfologia tecidual semelhante e, por tanto, é possível que o CCE de mucosa oral possa surgir na mucosa da orofaringe e vice-versa (DE MENEZES et al., 2022).

O CCE oral constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial pela alta prevalência e mortalidade. Na América do Sul, as maiores taxas de incidência ocorrem no Brasil (LOUREDO et al., 2022; RIVERA, 2015). Acomete sobretudo homens após os 40 anos de idade e é o quarto tumor mais frequente no sexo masculino na região Sudeste do Brasil, com estimativa de 14.700 novos casos por ano (INCA, 2019). O diagnóstico na maioria dos casos se apresenta em estádios mais avançados, o que leva à alta taxa de mortalidade (RIVERA, 2015).

O perfil epidemiológico dos indivíduos diagnosticados com CCE da mucosa oral na população brasileira é amplamente discutido na literatura e há expectativa de aumento no número de indivíduos acometidos nas próximas décadas (HEMASHEE; SELVARASU; CHAUDHARY, 2020). Sua prevalência é maior em países não industrializados, como a Índia, e é o tipo de câncer mais comumente diagnosticado em pacientes do sexo masculino. Nos países ocidentais, é responsável por 1-4% de todos os cânceres e corresponde a 2,4% de todas as mortes por essa patologia (FAROOQ; BUGSHAN, 2020).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do CCE de mucosa oral estão o tabagismo e o etilismo, hábitos com efeitos sinérgicos e presentes em aproximadamente

90% dos casos (INCA, 2019; RIVERA, 2015). Atualmente, têm-se investigado também os riscos do uso do cigarro eletrônico e ou sistemas de entrega eletrônica de nicotina que têm aumentado nos últimos anos, principalmente entre os jovens. A fumaça dos cigarros eletrônicos contém compostos carbonílicos, acroleína e nicotina, que são agentes cancerígenos capazes de liberar espécies reativas de oxigênio capaz de causar mutação no DNA, inibir as funções de reparo do DNA e alterar a microbiota oral (TSAI et al., 2021). Entretanto, outros agentes etiológicos estão envolvidos no desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço, como a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Os tumores relacionados ao HPV geralmente surgem na orofaringe, são encontrados em indivíduos mais jovens e não fumantes e estão associados a um melhor prognóstico (ARTHUR et al., 2021; ZHONG et al., 2018).

Conforme mencionado, o CCE de mucosa oral é o mais prevalente dentre os cânceres de cabeça e pescoço e apresenta alta taxa de letalidade devido à agressividade do tumor, rápida progressão e risco de metástase. A maioria dos pacientes, quando diagnosticados, apresentam-se nos estádios mais avançados e, muitas vezes, o tumor se encontra localmente avançado, o que leva ao risco de recidiva com metástases loco-regionais e/ou à distância (THIAGARAJAN et al., 2020a). Além disso, tumores graves podem exigir cirurgia complexa e, ocasionalmente, tratamento com quimio e ou radio terapia, com deformidade orofacial de longo prazo, secura da mucosa orofaríngea, trismo, risco de osteorradiocrecrose e redução da qualidade de vida. Os casos avançados podem estar associados a uma menor sobrevivência (DA CUNHA et al., 2021; DE MELO et al., 2019b). No entanto, devido à urgência de iniciar rapidamente o tratamento das neoplasias malignas, foi estipulada no Brasil a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que determina que o tratamento das neoplasias malignas seja iniciado dentro de até 60 dias após o diagnóstico (SOBRAL, G. S. et al., 2022). Porém, devido à pandemia da COVID-19 que iniciou-se em março de 2020, estudos mostraram uma redução importante no número de biópsias, retardando o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento, o que acarreta em pior prognóstico (DA CUNHA et al., 2021).

A carcinogênese oral é um processo multifatorial extremamente complexo que ocorre quando algumas células epiteliais escamosas, os queratinócitos, são afetadas por alterações genéticas e/ou fenômenos epigenéticos que modificam o ciclo celular, os mecanismos de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), a diferenciação celular e o controle da apoptose (CHOW, 2020; RIVER, 2015). Essas alterações são causadas por exposição crônica a agentes carcinogênicos que levam à instabilidade genética e

mutações. Além disso, outros fatores de risco também podem ser preditores para o desenvolvimento do CCE oral, tais como a exposição crônica a agentes irritantes, o traumatismo de prótese mal adaptada ou pouca higiene oral, acarretando inflamação persistente e infecção. A exposição crônica a fatores de risco e agentes carcinogênicos levam à instabilidade genética e mutações que podem preceder lesões de caráter maligno em função da predominância da adaptação, sobrevivência e proliferação das células malignas em relação às células adjacentes saudáveis (PERRY et al., 2015). Fatores como alta capacidade proliferativa, não responsiva a sinais inibidores de proliferação, escape do sistema imunológico, instabilidade para ativação da cascata da apoptose, angiogênese e invasão tecidual levam ao crescimento tumoral (CHOW, 2020; FELLER et al., 2013; FUKUDA; OHMORI; SAKASHITA, 2012; JOHNSON et al., 2020; RIVERA, 2015).

Os sinais e sintomas do CCE de mucosa oral e orofaringe incluem lesões vermelhas ou esbranquiçadas, em alguma região da cavidade oral, que não desaparecem por mais que de 15 dias e com crescimento progressivo, sangramento, linfadenopatia cervical e rouquidão persistente. Geralmente, o diagnóstico é realizado por exame clínico da cavidade oral, mas a confirmação e a classificação quanto ao grau de diferenciação celular requer o exame histopatológico por biópsia (INCA, 2019). Após a confirmação do CCE, o paciente é estadiado segundo os critérios do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), conhecido como sistema TNM, em que o “T” significa extensão do tumor primário, “N” ausência ou presença de células tumorais em linfonodos regionais e “M” ausência ou presença de metástase à distância.

O tratamento normalmente indicado para o CCE de mucosa oral e orofaringe é a cirurgia de ressecção da lesão, que pode ser associado à remoção dos linfonodos cervicais. No entanto, o protocolo terapêutico depende da avaliação criteriosa da condição clínica do paciente e do estadio da doença através de exames complementares (CARP et al., 2022). Durante o tratamento, os pacientes podem ter progressão da doença, necessitando de radioterapia e/ou quimioterapia. Esses tratamentos também são indicados quando o paciente se encontra nos estádios mais avançados ou quando não é possível realizar a ressecção das áreas comprometidas pela neoplasia. Tanto o tratamento cirúrgico quanto o quimiorradioterápico podem trazer sequelas funcionais importantes e grande comprometimento da QV ao paciente (INCA, 2019). Apesar dos avanços terapêuticos, o prognóstico do CCE de mucosa oral permanece ruim, sobretudo pelo diagnóstico tardio, malignidade ou efeito adverso do próprio tratamento (CHOW, 2020; CRAMER; BURTNES; FERRIS, 2019; RIVERA, 2015). Em casos mais avançados, pode ocorrer

comprometimento das funções de mastigação, deglutição, fala e movimentação da língua (INCA, 2019). Ainda, a dor é um sintoma bastante comum em pacientes com CCE da mucosa oral antes, durante e após o tratamento oncológico (CRAMER; BURTNES; FERRIS, 2019).

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como “experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão real ou potencial”<sup>1</sup> (RAJA et al., 2020). A dor orofacial, por sua vez, refere-se à dor associada aos tecidos moles e mineralizados da cabeça, face e pescoço (LEEuw; KLASSER, 2013). Um dos principais sintomas do CCE de mucosa oral e orofaringe, independentemente do tratamento, é a dor, e no câncer, essa pode ser de natureza (i) nociceptiva, que ocorre a partir da ativação de nociceptores periféricos de estruturas como ossos, músculos ou vísceras, (ii) neuropática, devido a lesões ou disfunções no sistema nervoso somatossensorial ou (iii) mista, quando ambos os mecanismos fisiopatológicos estão presentes (ARANTES et al., 2018; EPSTEIN; MIASKOWSKI, 2019; RAJA et al., 2020).

Até o momento, pouco se sabe sobre a dor associada ao câncer. Alguns estudos sugerem que a dor é proveniente da localização do tumor e do microambiente tumoral, além disso a intensidade da dor se relaciona com a progressão da doença (SALWEY et al., 2020). A intensidade da dor também pode ser maior em função da profundidade de invasão, existência de invasão perineural, extensão do tumor e compressão dos tecidos adjacentes (HECHLER et al., 2020; KHAWAJA; JAMSHED; HUSSAIN, 2021).

No paciente com CCE de mucosa oral, a dor é consequência de doenças dentárias e periodontais presentes previamente ao câncer, do envolvimento de estruturas anatômicas acometidas pelo tumor ou como efeito adverso da toxicidade dos agentes antitumorais utilizados no tratamento oncológico, como a dor oriunda da mucosite oral, por exemplo. A incidência de mucosite oral como efeito adverso ao tratamento radioterápico é bastante alta em pacientes com CCE de mucosa oral e orofaringe, o que gera aumento da sintomatologia dolorosa, sobretudo durante o tratamento ocasionando interrupção do tratamento (ARANTES et al., 2018).

O CCE de cabeça e pescoço, dentre eles o CCE de mucosa oral e orofaringe, afeta a maioria das funções fundamentais da vida, incluindo as vias aéreas superiores, mastigação, deglutição e fala, além do impacto psicossocial como ansiedade, depressão,

---

<sup>1</sup> Traduzido do inglês pelo autor.

perda de autoestima e falta de motivação (JOHNSON et al., 2020; KAPUUR, NEHARIKA; SINGLA, NISHU; KUDVA., ADARSH; JOHN, 2021). A avaliação da qualidade de vida (QV) em pacientes portadores de neoplasias tem sido utilizada para investigar a progressão da doença, assim como, a eficácia do tratamento (ARUNKUMAR; KOUL, 2021; DE MELO et al., 2019a).

Assim a dor é um fator de mau prognóstico, pois compromete intensamente as funções físicas, além de impactar negativamente o estado emocional e a QV (QV), e ser responsável pelo aumento de internação e pior resposta ao tratamento (KHAWAJA; JAMSHED; HUSSAIN, 2021). Além da dor, diversos outros fatores podem ser preditores para uma boa resposta ao tratamento oncológico como idade, hábitos, e características intrínsecas ao tumor, como o tamanho do tumor e comprometimento da margem tumoral (LOUREDO et al., 2022). O tipo histológico segundo a Classificação Internacional de Tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS) é classificado como tumores bem diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados ou pobremente diferenciados (PINDBORG et al., 1997). Além do tipo histológico, o padrão de invasão tumoral – profundidade de invasão (DOI) – e o grau de coesão entre células cancerosas são parâmetros histológicos utilizados como preditores prognóstico para o CCE oral (DISSANAYAKA et al., 2012). Recentemente, foi observada a relação entre a presença de infiltrado linfocitário no microambiente tumoral e a resposta ao tratamento em vários tipos de câncer (FAROLFI et al., 2020), sendo considerado como fator preditivo para o prognóstico clínico (HENDRY et al., 2017).

Em função do prognóstico ruim, da alta mortalidade do câncer, da agressividade e dos efeitos adversos do tratamento oncológico e da heterogeneidade dos tumores, a identificação de biomarcadores, genéticos, imunológicos e clínicos tem evoluído e recebido bastante atenção da comunidade científica mundialmente (ESKIIZMIR et al., 2019; ZHOU et al., 2021). A integração de marcadores tumorais específicos à rotina clínica visa possibilitar avanços no tratamento do câncer com terapias personalizadas e melhor controle do tumor, prognóstico e sobrevida. Biomarcadores relacionados à responsividade do tumor a determinado tipo de tratamento permitirão estimar quem será responsivo a um determinado protocolo terapêutico quimio ou imunoterápico, possibilitando a medicina personalizada e repercussões clínicas relevantes (BASHEETH; PATIL, 2019; ZHONG et al., 2018). Nesse sentido, alguns estudos têm relacionado achados clínicos de CCE de mucosa oral, tais como sinais e sintomas, estadiamento, prognóstico e sobrevida, a parâmetros histopatológicos e imunológicos (ALVES; DIEL;

LAMERS, 2018; MIGUEL et al., 2020; PARK et al., 2020; PETRUZZI et al., 2017). Assim, a caracterização do cenário imunológico e a quantificação de células imunes infiltrantes em tumores têm sido usadas para avaliar a resposta imune de um paciente e a imunogenicidade do tumor, tornando uma ferramenta de significado prognóstico e preditivo aos pacientes (CHARLES et al., 2016).

O desenvolvimento do câncer envolve complexas interações entre diversos tipos celulares do microambiente tumoral, incluindo as células neoplásicas do tumor original, as células do tecido recentemente formado e as células imunológicas. O microambiente dos tumores sólidos, incluindo o CCE de cabeça e pescoço envolve, em grande parte, uma intensa infiltração linfocitária para o desencadeamento de uma resposta antitumoral. O infiltrado de linfócitos tumorais (TILs) tem sido associado ao melhor prognóstico de diversos tipos de câncer (CUPP et al., 2020; PILLAI et al., 2021), incluído o CCE de mucosa oral (PILLAI et al., 2021). No entanto, a resposta imune adaptativa é suprimida nos CCEs de cabeça e pescoço, em parte devido à expressão aumentada de citocinas, apoptose de linfócitos T e alterações na apresentação de antígenos (JOHNSON et al., 2020). Assim, o papel das células imunes tem sido intensamente investigado. A presença de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, macrófagos e outras células podem criar um ambiente pró-tumoral ou antitumoral, que depende do balanço entre o sistema imunológico do paciente. Nos estádios iniciais do desenvolvimento do tumor, há uma resposta imune antitumoral, mas, à medida que o tumor progride, as células neoplásicas criam mecanismos de evasão imune, enquanto desencadeiam uma resposta inflamatória com efeitos pró-tumorigênicos. Esse estado inflamatório alterado atua localmente, mas também desencadeia inflamação sistêmica, o que indica um mau prognóstico (RODRIGO et al., 2023).

Diversos trabalhos apontam que pacientes que apresentam alta densidade de células imunológicas em cânceres epiteliais, tanto local como sistêmico podem apresentar um desbalanço imunológico (ESKIIZMIR et al., 2019). Parâmetros mensuráveis no sangue que refletem a resposta inflamatória sistêmica incluem o aumento dos níveis de leucócitos e seus subtipos. Alguns trabalhos têm investigado a razão entre neutrófilos e linfócitos (NLR) no câncer (SZILASI et al., 2020; TEMPLETON et al., 2014). Há evidências de que o mecanismo associado a alta NLR e o mau prognóstico pode estar relacionado a cronificação da inflamação tumoral, que leva ao aumento da liberação de quimiocinas e citocinas inflamatórias, além de atrair células imunes como os neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plaquetas para o ambiente tumoral. A persistência da inflamação



local contribui para o processo da carcinogênese, capaz de lesar o DNA das células ocasionando mutações em seus genes, que controlam o crescimento, a divisão e a morte celular (PILLAI et al., 2021). Diante desse cenário, a caracterização de TILs e de marcadores inflamatórios locais e sistêmicos são essenciais para o melhor tratamento e prognóstico dos pacientes.

Considerando o exposto, é relevante detectar preditores capazes de auxiliar no planejamento do tratamento e, assim, evitar o avanço da doença, além de detectar os pacientes vulneráveis à ausência de resposta ao tratamento e à necessidade de hospitalização. A dor é o principal motivo de internações, e devido à toxicidade do tratamento quimiorradioterápico, à extensão da cirurgia, ao manejo insuficiente, e à possibilidade de recidiva do tumor, mais estudos têm sido feitos para que seja possível identificar biomarcadores preditores da eficácia da resposta ao tratamento oncológico, melhor sobrevida global e sobrevida livre de doença (LIU et al., 2022; THIAGARAJAN et al., 2020b). Nesse contexto, este projeto foi desenvolvido com intuito de contribuir para o avanço nos estudos que relacionam os achados clínicos e os parâmetros histopatológicos à dor orofacial e à QV em pacientes com CCE de mucosa oral.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar a associação entre aspectos clínicos e histopatológicos à dor orofacial e à qualidade de vida (QV) em pacientes com carcinoma de células escamosas da mucosa oral.

### **2.1. Objetivos específicos**

- Caracterizar os dados sociodemográficos, hábitos, dor orofacial e QV em pacientes com carcinoma de células escamosas de mucosa oral;
- Associar dados clínicos à dor e à QV em pacientes com carcinoma de células escamosas de mucosa oral;
- Associar dados histopatológicos à dor e à QV em pacientes com carcinoma de células escamosas de mucosa oral;
- Caracterizar a presença do infiltrado inflamatório local e sistêmico e investigar seu papel como fator prognóstico da doença.

### **3. METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo observacional transversal realizado entre o ano 2020 e 2022, no Ambulatório de Cabeça e Pescoço e no Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação (IEPI) do Hospital Luxemburgo/Instituto Mário Penna (IMP), em parceria com o Laboratório de Neurobiologia Conceição Machado do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), ambos situados em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais (MG).

A apreciação ética foi realizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da instituição responsável, UFMG, e da instituição coparticipante, IMP, e a realização da pesquisa foi aprovada sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) n 2309220.7.0000.5149. Todos os participantes foram informados sobre o objetivo da pesquisa e o futuro uso dos resultados, tiveram suas dúvidas esclarecidas e foram convidados a assinar voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes selecionados para compor a amostra foram alocados em um único grupo para obtenção de dados descritivos e caracterização da população.

#### **3.1. Amostragem**

O recrutamento de pacientes foi iniciado após a aprovação do projeto pelo COEP da UFMG e do IMP, e foi realizado durante os anos de 2020 e 2021 no ambulatório de Cabeça e Pescoço do Hospital Luxemburgo/IMP em Belo Horizonte, MG. O critério de elegibilidade dos participantes foi a existência de um diagnóstico prévio de CCE de mucosa oral ou orofaringe independente do estadió, pessoas com idade acima de 18 anos, que não iniciaram nenhum tratamento oncológico previamente à entrevista e que aceitaram participar voluntariamente do estudo, mediante assinatura do TCLE. Os critérios de exclusão incluíram incapacidade de compreender e/ou realizar algum procedimento, o diagnóstico de outro tipo de câncer, a presença de outras possíveis causas de dores orofaciais cárie, doença periodontal, dor neuropática, histórico de trauma facial, distúrbios neurológicos e outras causas principais de cefaleia, e a não aceitação em participar da pesquisa, devido à recusa em assinar o TCLE.

Todos os 37 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e não possuíam critérios de exclusão foram recrutados e convidados a participar do estudo. Após assinatura do TCLE, foram submetidos à entrevista. A aplicação dos

questionários/instrumentos de medida foi feita antes do início do tratamento por um único pesquisador devidamente treinado.

Houve um atraso para o início do recrutamento dos pacientes no Centro de Especialidade de Oncologia (CEO) do Ambulatório de Estomatologia devido a obras no local e o recrutamento teve início no final de outubro de 2020. Devido às dificuldades para recrutar pacientes com diagnóstico prévio de CCE de mucosa oral e de orofaringe virgens de tratamento, a pesquisadora responsável pela coleta de dados e aplicação dos questionários solicitou ao hospital permissão para recrutar pacientes também no Serviço de Oncologia Ambulatorial de Cabeça e Pescoço do Hospital Luxemburgo/Instituto Mário Penna (IMP). Entretanto, a coleta foi interrompida pela pandemia de COVID-19 e retornou em março de 2021, com término em novembro de 2021.

A entrevista e a coleta de dados em prontuário foram realizadas por apenas uma pesquisadora previamente treinada e todos os dados foram tabulados pela pesquisadora. As análises das lâminas das peças cirúrgicas foram feitas por duas pesquisadoras que analisaram conjuntamente os espécimes, em comparação ao laudo do patologista do hospital.

### **3.2. Coleta de dados sociodemográficos e hábitos**

Para análise dos dados sociodemográficos, tais como idade, sexo, ocupação, escolaridade, renda, procedência, naturalidade, hábitos de vida: tabagismo, etilismo, sedentarismo, qualidade e rotina de sono, foi utilizado um questionário semiestruturado.

A pesquisa da intensidade do consumo de álcool, este estudo seguiu os critérios recomendados pela Atenção Primária em Saúde (BVS) da Organização Mundial da Saúde (OMS) que considera consumo máximo aceitável de 21 unidades de álcool por semana para homens e 14 unidades para mulheres. A partir disso, os etilistas foram classificados como bebedor excessivo, quando o consumo de álcool excede o limite máximo aceitável por semana, bebedor de alto risco para desenvolver alguma doença relacionada ao álcool, quando o consumo é frequente e intenso, ou bebedores de baixo risco, quando o indivíduo não extrapola o limite aceitável ou não se expõe aos agentes cancerígenos do etanol. Com base na quantidade de consumo da amostra deste estudo, os dados foram convertidos em unidades de álcool, utilizando-se a tabela disponível no site BVS - Atenção Primária em Saúde (BVS, [s.d.]).

### 3.3. Coleta de dados sobre sintomas dados clínicos e clínicos histopatológicos

#### 3.3.1. Avaliação da dor e da dor orofacial

A literatura demonstra que a dor crônica interfere nas atividades diárias e muitos estudos demonstraram a importância de incluir, além de medidas de intensidade da dor e funcionalidade, medidas que investiguem as funções de modo geral, incluindo as interferências nas atividades da vida diária. Além disso, o sono perturbado é predominante em pessoas com dor crônica e sua avaliação também é importante em ensaios de dor crônica (TURK, 2002).

Para as análises e caracterização da dor foram utilizados os instrumentos validados e traduzidos para o português, com base nas recomendações do IMMPACT que estabelece os principais domínios para avaliação em estudos clínicos de tratamento para dor crônica (TURK et al., 2003). Esses domínios estão listados a seguir: (1) dor, (2) funcionalidade física, (3) aspectos emocionais, (4) avaliação do participante quanto à melhora e satisfação com o tratamento, (5) sintomas e eventos adversos, (6) disposição do participante (adesão ao regime de tratamento e razões para retirada prematura do ensaio) (DWORKIN et al., 2005; TURK et al., 2003). Neste estudo, instrumentos específicos para avaliação dos domínios (1) dor, (2) funcionalidade física, (3) aspectos emocionais, (4) sintomas e eventos adversos foram utilizados. Com tudo, as medidas de autorrelato fornecem o “padrão-ouro” na avaliação dos resultados da dor por refletirem a natureza subjetiva da dor, conforme recomendações do consenso do *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT).

Com relação à avaliação da intensidade dor, foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA). O examinador perguntava sobre a presença ou ausência de dor orofacial nos últimos 30 dias e solicitava que o paciente atribuísse uma nota de 0 a 10 para sua dor, sendo “0” o valor equivalente a sem dor e “10” o equivalente a pior dor imaginável. Ainda, era solicitado que ele informasse o quanto a dor interferia em sua QV, sendo “0” igual a não interfere em nada e “10” igual a interfere em tudo. Também foi indagada a presença ou ausência, disfonia, disfagia e, se presentes, o quanto esses sintomas interferiam nas atividades diárias, e a presença ou ausência de comorbidades além do CCE de mucosa oral e orofaringe.

O examinador explicou ao participante da pesquisa todos os comandos e garantiu que ele os compreendeu. Para a avaliar o local e a intensidade da presença da dor orofacial

foi avaliada através dos instrumentos da EVA. A qualidade da dor e aspectos temporais e as diferentes qualidades sensoriais e afetivas, além de sua intensidade, foi utilizado o Questionário de McGill (MPQ). Com relação a dor crônica foi utilizado o questionário *LANSS Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), um instrumento que permite: (i) classificar a dor como dor neuropática, (ii) a presença de alodinia e (iii) a alteração do limiar de dor. Para avaliar a QV relacionada à saúde bucal, foi utilizado o questionário *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14) em sua versão traduzida para português e validada no Brasil (OLIVEIRA; NADANOVSKY, 2005). As 14 questões são pontuadas em escalas *Likert* e o somatório varia de 0 a 56 pontos, onde escores mais altos indicam pior QV relacionada à saúde bucal (SLADE, 1997).

O examinador perguntou se o participante apresentava dor orofacial, se sim, pediu para indicar a localização e em seguida assinalar a intensidade respectiva da dor ou das dores presentes em região de cabeça e pescoço. Solicitou ainda que fosse assinalado na escala EVA a intensidade da dor, sendo “0” equivalente a sem dor e “10” é equivalente a pior do imaginável. A escala EVA é um importante instrumento multidimensional de fácil aplicabilidade e reprodução, confiável que reflete a natureza subjetiva da dor e é capaz de mensurar a intensidade da dor, sendo medida de 11 pontos, isto é, 0 a 10, em que 0 é igual a ausência de dor e 10 é igual a pior dor imaginável (HAWKER et al., 2011).

Aspectos qualitativos da dor foram avaliados por meio da versão brasileira do MPQ validado, instrumento desenvolvido por Melzack (1975), traduzido e adaptado em 17 idiomas diferentes, incluindo o português (VAROLI; PEDRAZZI, 2006). É um instrumento multidimensional que avalia as dimensões sensorial, afetiva e quantitativa da dor, sendo constituído por 68 palavras que caracterizam ou representam a maneira como o paciente sente a dor. Os descritores são distribuídos em 20 grupos e subdivididos em 4 categorias, sendo, sensorial (n= 10), afetiva (n= 5), avaliação subjetiva (n= 1), mista (n= 4) e numerados de acordo com sua intensidade no qual o paciente só poderia escolher uma palavra de cada grupo, podendo variar de 0 a 20 número de palavras escolhidas. A somatória do valor atribuído a cada palavra escolhida de cada subgrupo representa o Índice de Dor, que pode variar de 0 a 68 (MELZACK, 1975). O examinador explicou ao participante da pesquisa todos os comandos e garantiu que o paciente tivesse entendido o significado de todos os descritores.

Com relação ao comportamento de dor neuropática, foi utilizado o questionário LANNS, que se baseia na análise da descrição da sensibilidade e no exame dos déficits sensitivos. Este foi traduzido e validado para o português (BENNETT, 2001). É composto

por um questionário com sete itens, sendo cinco deles sobre sintomas de dor e dois envolvendo testes sensoriais para avaliar a presença de alodinia (sensação dolorosa em resposta a estímulo não doloroso). Para cada item avaliado, a resposta pode ser “sim” ou “não”, e cada resposta possui um valor numérico que é somado para se obtenção da pontuação final. Valor igual ou maior que 12 indica a presença de mecanismos neuropáticos (BENNETT, 2001; SCHESTATSKY et al., 2011).

A escala EVA foi, novamente, incluída para indicar a localização e a intensidade respectiva da dor ou das dores presentes em região de cabeça, o tipo da dor como superficial, profunda, localizada e difusa e o padrão temporal categorizado em três grupos – grupo 1: contínua, estável e constante; grupo 2: ritmada, periódica e intermitente; grupo 3: breve, momentânea e transitória – sendo que quanto mais profunda e difusa mais se assemelha a dor visceral, e quanto mais presente a dor permanece ao longo de tempo pior a QV.

### **3.3.2. Caracterização histopatológica das lesões**

Para realizarmos a análise histopatológica das biópsias dos pacientes, foram requisitadas lâminas coradas em hematoxilina & eosina (HE), utilizadas pelo laboratório de Anatomia Patológica para o diagnóstico dos pacientes submetidos à cirurgia no IMP. Para as análises, utilizou-se o microscópio NIKON, com as objetivas de 10X e 40X, por duas avaliadoras simultaneamente. Foi realizada a avaliação da densidade do TILs nas regiões de estroma ao redor do tumor, peritumoral, e dentro do tecido tumoral, intratumoral. A análise ocorreu em lâminas de HE dos 12 pacientes classificados como adjuvância e submetidos a cirurgia como tratamento de escolha, os demais foram pacientes foram tratados como neoadjuvância direcionados diretamente para o tratamento do quimioradioterápico. Essa análise foi baseada conforme *TILs Group* (SALGADO et al., 2015).

Além disso, também foram avaliados a presença de invasão tumoral linfovascular e perineural, presença de necrose e hemorragia. Os achados dos pesquisadores foram corroborados ou complementares aos descritos no laudo do patologista responsável pelo setor de Anatomia Patológica do Hospital Luxemburgo/IMP. Essa análise se baseou nos critérios padronizados e indicados no guia de Avanços em Anatomia Patológica. O grau histopatológico do tumor foi classificado de acordo com o grau de diferenciação celular: grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco

diferenciado) pelo patologista responsável pelo setor de Anatomia Patológica do Hospital Luxemburgo/IMP, Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles.

Adicionalmente, os dados clínico-patológicos referentes ao tamanho do tumor, a localização anatômica, o tipo histológico e grau de diferencial, o estadiamento, metástase, a abordagem terapêutica proposta e invasão linfovascular e perineural no tecido tumoral, foram obtidos através de consulta aos prontuários.

Após a confirmação do CCE, os pacientes foram estadiados pela equipe clínica do serviço de oncologia. O estadiamento dos pacientes seguiu os critérios do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), conhecido como sistema TNM, em que o “T” significa extensão do tumor primário, “N” ausência ou presença de células tumorais em linfonodos regionais e “M” ausência ou presença de metástase à distância. O médico estabeleceu o estadiamento inicial (pré-tratamento) segundo a oitava edição da AJCC, que define, para CCE de mucosa oral e orofaringe a seguinte classificação (**Quadros 1 e 2**):



**Quadro 1: Classificação TNM para os pacientes portadores de CCE da mucosa oral e orofaringe negativos para a presença de HPV.**

Classificação	CCE de mucosa oral e orofaringe HPV-
<b>T - Tamanho do tumor</b>	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T0	Tumor primário não identificado
T1	Tumor $\leq 2$ cm em sua maior dimensão
T2	Tumor entre 2cm até 4 cm
T3	Tumor $>4$ cm em sua maior dimensão ou extensão para a superfície lingual da epiglote
T4	Tumor localmente avançado
T4a	Tumor invade qualquer um dos seguintes tecidos: laringe, * músculo profundo/extrínseco da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigóideo medial, palato duro ou mandíbula
T4b	Tumor invadindo: músculo pterigóideo lateral, lâminas pterigóideas, nasofaringe lateral, base do crânio; ou envolve a artéria carotídea
<b>N - Linfonodos cervicais comprometidos e grau de comprometimento dos linfonodos</b>	
Nx	Linfonodos cervicais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de linfonodos cervicais
N1	Metástase em um único linfonodo $\leq 3$ cm em sua maior dimensão sem extravasamento extranodal clínico
N2	Metástase em um único linfonodo com $\geq 3$ cm até $\leq 6$
N2a	Metástase em um único linfonodo com $\geq 3$ cm até $\leq 6$ cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extranodal clínico
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos de um mesmo lado e, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extranodal clínico
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extranodal clínico
N3	Metástase em linfonodo $> 6$ cm
N3a	Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão sem extravasamento extranodal clínico
N3b	Metástase em um único linfonodo ou múltiplos linfonodos com extravasamento extranodal
<b>M – Metástase à distância</b>	
Mx	Metástase à distância não avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância presente

Nota: Descrição da classificação TNM 8ª AJCC.

**Quadro 2: Classificação do estadiamento TNM clínico ou pré-tratamento.**

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2 ou T3	N1	M0
IV	T4	N0 ou N1	M0
- IVa	T4a	N0 ou N1	M0
	T1, T2, T3 ou T4a	N2	M0
- IVb	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
- IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: Classificação TNM clínico, segundo TNM 8ª AJCC.

Nesse momento, a equipe médica solicita exame para análise do estado clínico do paciente, pesquisa de focos metastáticos através da análise dos exames de imagem para investigar focos metastáticos, sobretudo raio X de tórax e define se o paciente suportará a cirurgia de ressecção do tumor e a necessidade de esvaziamento dos linfonodos cervicais comprometidos - tratamento adjuvante. A peça cirúrgica será encaminhada ao laboratório anatomopatológico do hospital e analisada pelo médico patologista quanto o grau de diferenciação do tumor, tamanho do tumor (T), profundidade de invasão, e metástase patológica (M). Os linfonodos (N) removidos na cirurgia serão analisados quanto a presença de células neoplásicas e o grau de comprometimento de acordo com a quantidade e o tamanho do linfonodo comprometido, localização e a presença células neoplásicas extranodais (extravasamento extracapsular), seguindo o **Quadro 3**:

**Quadro 3: Classificação TNM patológica (p) da peça cirúrgica e de linfonodos removidos na cirurgia.**

Classificação	CCE de mucosa oral e orofaringe HPV-
<b>Tp - Tamanho do tumor patológico</b>	
Tp0	Tumor primário não identificado
Tp1	Tumor $\leq 2$ cm em sua maior dimensão; DOI $\leq 0.5$ cm
Tp2	Tumor $\leq 2$ cm e DOI $>0.5$ e $\leq 1$ cm Tumor entre 2cm até 4 cm e DOI $\leq 1.0$ cm
Tp3	Tumor $>4$ cm em sua maior dimensão ou extensão para a superfície lingual da epiglote
Tp4	Tumor localmente avançado e DOI $\geq 2$ cm
<b>Np - Linfonodos cervicais comprometidos e grau de comprometimento dos linfonodos patológico</b>	
NpX	Linfonodos cervicais não podem ser avaliados
Np0	Sem metástase de linfonodos cervicais
Np1	Metástase em um único linfonodo $\leq 3$ cm em sua maior dimensão sem extravasamento extranodal
Np2	Metástase em um único linfonodo com $\geq 3$ cm até $\leq 6$
Np2a	Metástase em um único linfonodo com $\geq 3$ cm até $\leq 6$ cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extranodal
Np2b	Metástase em múltiplos linfonodos de um mesmo lado e, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extranodal
Np2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 6 cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extranodal
Np3	Metástase em linfonodo $> 6$ cm
Np3a	Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão sem extravasamento extranodal
Np3b	Metástase em um único linfonodo ou múltiplos linfonodos com extravasamento extranodal
<b>Mp – Metástase à distância patológica</b>	
Mpx	Metástase patológica não avaliada
Mp0	Ausência de metástase patológica
Mp1	Metástase patológica

Nota: Descrição da classificação TNM 8ª AJCC.

O paciente receberá o estadiamento patológico e poderá apresentar evolução da doença alterando o TNM clínico sendo necessário a condução do paciente para o tratamento quimioradioterápico.

Com relação a densidade do infiltrado inflamatório foram colhidos dos prontuários eletrônicos dos pacientes no período de até 30 dias anteriores ao do início do

tratamento químico e radioterápico ou exame pré-operatório que antecede a cirurgia adjuvância.

Foi realizada coleta do número de células imunológicas presentes no hemograma como ferramenta para identificar a presença de inflamação sistêmica e relacionar as variáveis clínicas. O número absoluto das células imunes sistêmicas presente no hemograma (neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas). A razão foi calculada considerando a mediana do número absoluto de neutrófilos e linfócitos (NLR), monócitos e linfócitos (MLR) e plaquetas e linfócitos (PLR). O valor prognóstico foi calculado através da mediana dos pacientes que foram segregados entre aqueles com valores iguais ou menores que a mediana agrupados como “baixo” e valores maiores que a mediana, foram agrupados como “alto”. Além disso, o índice de inflamação sistêmica (SII) foi obtido através da fórmula ( $SII = P * [N/L]$ ), segundo Liu *et al.* (2022). Para avaliarmos se os dados foram capazes de prever resposta ao tratamento, risco de recorrência e sobrevida, eles foram associados com as variáveis clínicas, tais como: localização do tumor, tamanho, grau histopatológico, comprometimento linfonodal, metástase, o estadiamento pré/pós-tratamento e sobrevida.

### 3.4. Análise estatística

Dados qualitativos foram apresentados em tabelas de frequência e os dados quantitativos foram apresentados como média e desvio padrão ou como mediana e quartis a partir do resultado do teste de normalidade de Shapiro Wilk. A correlação de Spearman foi aplicada para analisar a relação entre duas variáveis quantitativas. O teste de Kruskal Wallis com pós-teste de Bonferroni foi aplicado para comparar o resultado das variáveis clínicas entre as três classificações de qualidade da dor – latejante pontada/agulhada ou fisgada/lacerante ou peso/aperto/queimação/ardência – e as três classificações de padrão temporal da dor – contínua, ritmada ou breve. Para a comparação da intensidade da dor no momento (EVA) com dados clínicos, foi utilizado o teste T quando a variável de dado clínico possuía duas opções de resposta e a Análise de Variância (ANOVA) com pós-teste de Bonferroni quando o dado clínico possui três ou mais opções de resposta. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar o resultado das variáveis clínicas entre as duas classificações de qualidade da dor – superficial ou profunda e local ou difusa e da classificação de LANSS. Todas as análises foram feitas no software IBM SPSS versão 25, com nível de significância de 5%.

Cada medida de razão das células inflamatórias foi calculada, utilizando-se a mediana do valor absoluto de cada célula. As análises foram feitas utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney e teste T, dependendo da normalidade encontrada para o dado analisado. Associações entre razões e variáveis clínicas foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher. Por fim, as análises de sobrevida foram realizadas pelo teste de Kaplan-Meier com intervalo de confiança de 95%, utilizando-se o software Graph pad Prism 5.

## 4. RESULTADOS

Os resultados aparecem distribuídos a seguir em três blocos. No primeiro bloco, são apresentados os dados clínicos gerais, a saber: análise descritiva e associações entre as variáveis clínicas; no segundo bloco estão dispostos os dados clínico-patológicos relacionados ao tumor, tais como: análise descritiva e associações entre as variáveis clínico-patológicas; e no terceiro são apresentadas as associações entre dados clínicos ou clínico-patológicos à dor e à QV.

### 4.1. Dados Clínicos

#### 4.1.1. Características gerais e sociodemográficas da população estudada

Foram recrutados 37 pacientes com diagnóstico prévio de CCE oral, ainda sem nenhum tipo de tratamento. Para caracterização da amostra, todos os participantes foram entrevistados através de questionários semiestruturados por um único pesquisador previamente treinado, a população foi agrupada como um único grupo e os dados clínicos foram avaliados em um único momento. Com relação ao sexo, quase 3/4 dos pacientes eram homens, como apresentado na **Tabela 1**. A idade média destes pacientes foi de  $62,1 \pm 9,78$  anos de vida, conforme mostra a **Tabela 3**.

Em se tratando de um hospital de referência em tratamento oncológico da rede pública, a maioria dos pacientes residiam na cidade de Belo Horizonte (BH) (35,1%) ou região metropolitana de Belo Horizonte (RMBH) (32,4%), 21,6% eram de outras cidades em MG e 10,8% eram de outros estados do Brasil (BRA).

Com relação à situação empregatícia, mais da metade dos pacientes estavam ativos no momento da entrevista e com renda salarial variando entre um (45,9%) e quatro (5,4%) salários-mínimos, 24,3% eram aposentados e 18,9% estavam afastados ou não trabalhavam. Em relação à escolaridade, todos os pacientes sabiam ler e escrever o próprio nome, entretanto, 56,8% relataram ter estudado até o quarto ano do ensino fundamental e apenas 2,7% estudaram além do ensino médio, caracterizando uma população de baixo nível socioeconômico e de baixa escolaridade conforme demonstrado na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica**

Parâmetro avaliado	Número absoluto (n)	Percentual (%)
Sexo		
Mulher	12	32,4
Homem	25	67,6
Ocupação		
Ativo	21	56,8
Aposentado	9	24,3
Afastado/Não trabalha	7	18,9
Renda em salários-mínimos		
0 SM	4	10,8
1 SM	17	45,9
2 SM	11	29,7
3 SM	3	8,1
4 SM	2	5,4
Procedência		
BH	13	35,1
RMBH	12	32,4
MG	8	21,6
BRA	4	10,8
Escolaridade/anos estudo		
1-4	21	56,8
5-8	9	24,3
9-11	6	16,2
Mais de 11	1	2,7

Notas: Amostra: n = 37. SM: salários-mínimos; BH: Belo Horizonte; RMBH: região metropolitana de BH; MG: outras regiões do estado de Minas Gerais; BRA: outras regiões do Brasil.

#### 4.1.2. Caracterização de hábitos e sintomas da população estudada

Para analisar os hábitos da população estudada, investigamos o consumo de álcool e tabaco, cuidados com a exposição solar, prática de atividade física e qualidade do sono, conforme detalhado nas **Tabela 2** e **Tabela 3**. Os dados mostraram que 24,3% nunca fumaram, 16,2% eram ex-fumante e 59,5% tinham o hábito de fumar, sendo que 92,9% se expuseram ao cigarro por mais de 20 anos (**Tabela 2**). Além disso, os pacientes que eram fumantes ou ex-fumantes relataram consumir em média 40 cigarros por dia (**Tabela 3**). Para o consumo de álcool, 27,0% responderam que havia cessado o hábito de ingerir

bebida alcoólica, 21,6% relataram nunca ter consumido álcool e 51,4 % eram etilistas. A maior parte dos pacientes (81,5%) se expôs ao álcool por mais de 20 anos (**Tabela 2**), o que nos permitiu identificar que os etilistas e ex-etilistas eram bebedores excessivos (56,8%), conforme exposto na **Tabela 2**.

Com relação à exposição solar, a permanência ao sol e o hábito de usar o filtro solar foram questionados e categorizados em pouca exposição (menos de 1 hora/dia), exposição regular (entre 1 a 2 horas/dia), muita exposição (de 2 a 4 horas/dia) e demasiado extremo (mais de 4h/dia). Os pacientes desta amostra, em sua maioria (51,4%), expunham-se ao sol de modo demasiado e 32,4% relataram não permanecerem expostos ao sol por mais de 1h. Entretanto, 89,2% relataram não ter o hábito de usar filtro solar, conforme detalhado na **Tabela 2**.

Sobre a prática de atividade física, apenas 8 pacientes responderam ter o hábito de realizar alguma atividade física (**Tabela 2**) e, desses, 5 responderam realizar algum exercício regularmente, por, no mínimo, 3 vezes/semana (**Tabela 3**).

A qualidade do sono nos últimos 30 dias foi percebida como boa pela maioria dos participantes (67,6%), como demonstrado na **Tabela 2**. Na **Tabela 3**, observa-se que a média de horas de sono/noite foi de 6 horas. No entanto, a privação do sono foi percebida por alguns pacientes e estimada em aproximadamente 2h de deficiência de sono.

Os sintomas e dados clínicos gerais dos participantes também foram investigados e estão apresentados nas **Tabela 2** e **Tabela 3**. Nesta população, 100% dos pacientes apresentaram dor nos últimos 30 dias, além do comprometimento de funções, como dificuldade para mastigar (73%), disfagia (59,5%) e disfonia (51,4%) (**Tabela 2**). Corroborando a presença dos sintomas, a interferência dos mesmos foi maior para a função mastigatória, seguido pela disfonia, disfagia conforme **Tabela 3**. Contudo, a dor é o principal sintoma em pacientes portadores de CCE de mucosa oral e apresentou alta interferência na vida diária, com média de 8 pontos na escala de 0 a 10, conforme apresentado na **Tabela 3** A maioria da presente amostra (67,9%) relataram ter alguma comorbidade além do CCE de mucosa oral/orofaringe, como demonstrado na **Tabela 2**.



**Tabela 2 – Hábitos e sintomas (dados categóricos)**

Variáveis	Número absoluto (n)	Percentual (%)	Variáveis	Número absoluto (n)	Percentual (%)
<b>Tabaco</b>			<b>Uso de filtro solar</b>		
Ex usuário	6	16,2	Nunca usa	33	89,2
Em uso	22	59,5	Raramente usa	2	5,4
Nunca fumou	9	24,3	Frequentemente usa	2	5,4
Tempo de exposição ao tabaco (1)			<b>Atividade Física</b>		
De 10 a 20 anos	2	7,1	Não	29	78,4
Mais de 20 anos	26	92,9	Sim	8	21,6
<b>Álcool</b>			<b>Percepção de qualidade do sono</b>		
Ex-usuário	10	27,0	Boa	25	67,6
Em uso	19	51,4	Ruim	7	18,9
Nunca ingeriu bebida alcoólica	8	21,6	Muito ruim	5	13,5
Tempo de exposição ao álcool (2)			<b>Dor nos últimos 30 dias</b>		
De 10 a 20 anos	5	18,5	Sim	37	100,0
Mais de 20 anos	22	81,5	<b>Dificuldade para mastigar</b>		
<b>Intensidade do consumo de álcool</b>			Não	10	27,0
Não bebe	12	32,4	Sim	27	73,0
Bebedor de baixo risco	2	5,4	<b>Disfonia</b>		
Bebedor alto risco	2	5,4	Não	18	48,6
Bebedor excessivo	21	56,8	Sim	19	51,4
Tempo de exposição ao sol			<b>Disfagia</b>		
Pouco (menos de 1h/dia)	12	32,4	Não	15	40,5
Regular (1-2h/dia)	2	5,4	Sim	22	59,5
Muita exposição (2-4h/dia)	4	10,8	<b>Comorbidade</b>		
Demasiado extremo (mais de 4h/dia)	19	51,4	Sim	25	67,6
			Não	12	32,4

Notas: Amostra: n = 37; (1) Amostra n = 28; (2) Amostra n = 27.

**Tabela 3 – Hábitos e sintomas (dados quantitativos)**

Variáveis	Resultados quantitativos						
	Número absoluto (n)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Mediana	Q1-Q3
Idade	37	44	84	62,1	9,78	..	..
Tempo em que pratica atividade física regularmente (no mínimo 3x/semana) em anos	5	1	20	11,2	8,64	..	..
Tabagismo: número de cigarros/dia	28	10	60	..	..	40	15 - 40
Sono: número de horas de sono/noite	37	2	8	..	..	6	4 - 7
Privação do sono: deficiência de sono em horas	37	0	8	..	..	2	1 - 4
Interferência da dor na vida diária	37	0	10	..	..	8	5 - 10
Interferência da dificuldade para mastigar na vida diária	27	2	10	..	..	10	7 - 10
Interferência da disfonia na vida diária	19	1	10	..	..	9	5 - 10
Interferência da disfagia na vida diária	22	1	10	..	..	8,5	5 - 10

Nota: Amostra: n = 37. Dados apresentados em mediana e quartis (Q1 - Q3).

#### 4.1.3. Caracterização da dor orofacial da população estudada

Todos os pacientes incluídos no estudo relataram sentir dor nos últimos 30 dias (**Tabela 2** e **Tabela 4**) e, ao investigar a localização da dor, 30 pacientes relataram apenas um local de dor, cinco participantes, dois locais e dois pacientes, três locais de dor. A localização predominante foi o ventre da língua **Tabela 4**.

Com relação aos dados qualitativos da dor, a descrição mais prevalente foi pontada/agulhada e latejante (45,9% e 27%, respectivamente), profunda (56,8%), difusa (59,5%) e contínua (43,2%) (**Tabela 4**). Segundo o questionário LANNS (score  $\geq 12$  provável mecanismo neuropático), 78,4% apresentam dor com características neuropáticas (**Tabela 4**).

**Tabela 4 - Avaliação da dor (dados categóricos)**

Locais de dor	Número absoluto (n)	Percentual (%)
Número de locais		
1 local	30	81,1
2 locais	5	13,5
3 locais	2	5,4
Localização da dor principal		
Ventre da língua	13	35,1
Rebordo alveolar/gengiva	8	21,6
Garganta/tonsila palatina	7	18,9
Submandibular/soalho de boca	6	16,2
Ouvido	3	8,1
Qualidade da dor principal		
Pontada/agulhada	17	45,9
Latejante	10	27,0
Lacerante	4	10,8
Peso/aperto	2	5,4
Queimação/ardência	2	5,4
Fisgada	2	5,4
Qualidade da dor principal		
Superficial	16	43,2
Profunda	21	56,8
Qualidade da dor principal		
Local	15	40,5
Difusa	22	59,5
Padrão temporal da dor		
Contínua	16	43,2
Ritmada	7	18,9
Breve	14	37,8
Classificação da dor (LANSS) categoria		
Improvável DN	8	21,6
Provável DN	29	78,4

Nota: Amostra: n = 37. SM: salários-mínimos; LANSS: *LANSS Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*; DN: dor neuropática.

Com relação aos aspectos quantitativos da dor, a intensidade da dor no momento da entrevista foi de  $5,9 \pm 2,69$ , classificando-a como moderada (escala de 0-10),

corroborando resultados da avaliação multidimensional pelo MPQ ( $32,3 \pm 13,63$  – score 64). Com relação à dor nos últimos 30 dias, a mesma também foi classificada como moderada (**Tabela 5**).

**Tabela 5 - Avaliação da dor (dados quantitativos)**

Variáveis	Resultados quantitativos						
	Número absoluto (n)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Mediana	Q1-Q3
Intensidade da dor no momento (1)	37	1	10	5,9	2,69	..	..
Avaliação multidimensional da dor (2) - escore total	37	8	53	32,3	13,63	..	..
Intensidade da dor no último mês (1)	37	2,0	10,0	..	..	6,000	4 - 8
Classificação da dor (3) - escore total	37	5,0	24,0	..	..	17,000	12,5 - 21,5

Nota: Amostra: n = 37. (1) EVA: Escala Visual Analógica; (2) MPQ: Questionários de McGill; (3) LANSS: *LANSS Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*.

#### 4.1.4. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal da população estudada

Em relação ao aspecto QV relacionada à saúde oral através do questionário OHIP-14, foi possível observar valor médio de  $34,1 \pm 13,44$  pontos (quanto maior o valor obtido pelo OHIP, pior a QV – score 56).

#### 4.1.5. Associação entre aspectos clínicos

Com o intuito de avaliar a associação entre os aspectos clínicos à dor orofacial apresentada pela população estudada, foram realizadas análises de associação e/ou correlação entre intensidade da dor, número de locais de dor, qualidade da dor, classificação da dor e interferência da dor na vida diária a diversos parâmetros clínicos como sono, dificuldade para mastigar, disfonia, disfagia e QV.

Foi encontrado que quanto maior a intensidade da dor (medida pela EVA) no último mês e no momento, maior a interferência da disfagia na QV e pior a QV de modo geral. A QV piora na presença de dor e a intensidade da dor é maior quando paciente possui disfagia. Com relação aos demais parâmetros, não foram observadas correlações significativas ( $p > 0,05$ ) (**Tabela 6**).

**Tabela 6 - Correlação entre dor e variáveis clínicas quantitativas**

Variáveis		Intensidade da dor no último mês (1)	Intensidade da dor no momento (1)	Quantidade de locais com dor (2)
	Número absoluto (n)	rho	rho	rho
Sono: número de horas de sono/noite	37	-0,57	-0,268	-0,120
Privação do sono: deficiência de sono em horas	37	,229	,242	-,123
Interferência da dificuldade para mastigar na vida diária	27	,267	,275	-,088
Interferência da disfonia na vida diária	19	,267	,275	-,088
Interferência da disfagia na vida diária	22	,574 (3)	,741 (3)	,007
Qualidade de vida (4) - escore total	37	,418 (3)	,671 (3)	,004

Nota: Amostra: n= 37. Associações via correlação de Spearman. (1) EVA: Escala Visual Analógica; (2) 1 local, 2 locais ou 3 locais; (3) A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral); (4) OHIP – 14: *Oral Health Impact Profile*.

Na **Tabela 7**, observa-se que quanto maior a intensidade da dor medida pelo MPQ, maior a intensidade da dor no momento e no último mês medidas pela EVA, maior a interferência da disфонia e da disfagia na vida diária e pior QV.

**Tabela 7 - Correlação entre avaliação multidimensional da dor e variáveis clínicas quantitativas**

Variáveis	Avaliação multidimensional da dor (MPQ) - escore total	
	rho	Valor de p
Intensidade da dor no último mês (3)	,600 (2)	37
Intensidade da dor no momento (3)	,800 (2)	37
Locais de dor (1, 2 ou 3)	-0,025	37
Sono: número de horas de sono/noite	-0,163	37
Privação do sono: deficiência de sono em horas	0,128	37
Interferência da dificuldade para mastigar na vida diária	0,328	27
Interferência da disфонia na vida diária	,457 (1)	19
Interferência da disfagia na vida diária	,795 (2)	22
Qualidade de vida (OHIP) - escore total	,682 (2)	37

Nota: Amostra: n= 37. Associação via correlação de Spearman; (1) A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral); (2) A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral); (3) EVA: Escala Visual Analógica.

Indivíduos que relataram dor profunda demonstraram maior interferência da disfagia ( $p = 0,02$ ) na vida diária e menor QV ( $p = 0,09$ ) (**Tabela 8**). A dor difusa apresentou maior interferência da disфонia ( $p = 0,043$ ) e da disfagia na vida diária ( $p = 0,001$ ) e menor QV ( $p = 0,001$ ). No entanto, os indivíduos com dor difusa dormem menos horas de sono por noite ( $p = 0,039$ ) (**Tabela 8**). Indivíduos de padrão temporal contínuo e ritmado têm maior interferência da dificuldade para mastigar na vida diária ( $p = 0,045$ ) (**Tabela 8**).

**Tabela 8 - Associação entre qualidade da dor e variáveis clínicas quantitativas**

Variável	Qualidade da dor									Padrão temporal da dor				
	Latejante	Pontada / agulhada / fisgada / lacerante	Peso / aperto / queimação / ardência	valor p (1)	Superficial	Profunda	valor p (2)	Local	Difusa	valor p (2)	Contínua	Ritmada	Breve	valor p (1)
Sono: número de horas de sono/noite	5,5 4-8	6 4-7	5 4-7,5	0,979	6 6-7,8	4 4-7	0,051	6 6-8	4,5 4-7	0,039	4 4-6	7 4-8	6 5,8-7,3	0,073
Privação do sono: deficiência de sono em horas	3 1,8-3	2 1-5	0,5 0-4,8	0,539	2 0,3-3	3 1-5	0,144	2 1-3	3 0-5	0,424	3 1,3-5	2 0-4	1,5 0-3	0,051
Interferência da dificuldade para mastigar na vida diária	10 6,8-10	9 7,5-10	8,5 (3)	0,848	9 5-10	10 8-10	0,291	7 5-10	10 8,8-10	0,156	10 8-10	10 9-10	5,5 5-9,3	0,045
Interferência da disfonia na vida diária	8,5 4,8-10	9 5,5-9,8	10 (3)	0,493	5 2,5-9,5	9 7-10	0,138	5 (3)	9 7-10	0,043	9 7-10	10 5,5-10	5 4,3-8	0,175
Interferência da disfagia na vida diária	8 6,5-10	9 5-10	7,5 (3)	0,897	5 5-9	10 7,5-10	0,023	5 5-5	10 8-10	0,001	10 6-10	9 6,5-10	5 5-9	0,187
Qualidade de vida (4) - escore total	38 21,3-45,5	39 22-46	30 18,5-49,5	0,95	21 14,5-41,8	43 30-46,5	0,009	20 14-33	42,5 33,5-47	0,001	42 23,3-46,8	39 32-44	27,5 15,5-42,8	0,233

Nota: Amostra: n= 37. Dados apresentados em mediana e quartis (Q1 - Q3). (1) Teste Kruskal Wallis; (2) Teste Mann Whitney; (3) Não há dados suficientes para cálculo de quartis; (4) OHIP – 14: *Oral Health Impact Profile*.

A **Tabela 9** mostra que pessoas com provável DN tem maior intensidade de dor no momento (EVA) ( $p = 0,05$ ), maior interferência da dor na vida diária ( $p = 0,043$ ), maior intensidade da dor (MPQ) ( $p = 0,003$ ) e pior QV ( $p = 0,037$ ).

**Tabela 9 - Associação entre classificação da dor e variáveis clínicas quantitativas**

Variável	Classificação da dor LANSS		
	Improvável DN	Provável DN	valor p (1)
Intensidade da dor no último mês (EVA)	5 2 - 7,3	7 4,5 - 8,5	0,062
Intensidade da dor no momento (EVA)	2 2 - 7,5	7 5 - 8,3	0,05
Locais de dor (1, 2 ou 3)	1 1 - 1	1 1 - 1,5	0,13
Interferência da dor na vida diária	5 2,3 - 8,8	9 7 - 10	0,043
Avaliação multidimensional da dor - MPQ	16,5 10,3 - 31,3	37 26,5 - 46,5	0,003
Sono: número de horas de sono/noite	5,5 4 - 6	6 4 - 7,5	0,609
Privação do sono: deficiência de sono em horas	3 2 - 4	2 0 - 4,5	0,161
Interferência da dificuldade para mastigar na vida diária	10 (2)	9,5 7,3 - 10	0,868
Interferência da disфонia na vida diária	10 (2)	9 5 - 10	0,258
Interferência da disfagia na vida diária	5 (2)	9 5 - 10	0,167
Qualidade de vida (OHIP) - escore total	23,5 14,5 - 38,8	41 27 - 46,5	0,037

Nota: Amostra: n= 37. Dados apresentados em mediana e quartis (Q1-Q3). (1) Teste Kruskal Wallis; (2) Teste Mann Whitney.



A avaliação da QV relacionada à saúde oral demonstrou que os pacientes com maior interferência da disfonia e da disfagia na vida diária apresentam pior QV, conforme mostra a **Tabela 10** abaixo.

**Tabela 10 - Correlação entre qualidade de vida e variáveis clínicas quantitativa**

Variável	Qualidade de vida (OHIP) score total	
	rho	n
Sono: número de horas de sono/noite	-0,064	37
Privação do sono: deficiência de sono em horas	0,029	37
Interferência da dificuldade para mastigar na vida diária	0,28	27
Interferência da disfonia na vida diária	,493 (1)	19
Interferência da disfagia na vida diária	,821 (2)	22

Nota: Amostra: n= 37. Associação via correlação de Spearman. (1) A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral); (2) A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral).

## 4.2. Dados clínico-patológicos

### 4.2.1. Caracterização clínico-patológica das lesões da população estudada

Neste estudo, os dados clínicos e histopatológicos foram coletados nos prontuários dos pacientes recrutados e as frequências estão apresentadas nas **Tabelas 11, 12 e 13**.

Com relação à origem do tumor primário, conforme descrito nas **Tabelas 4 e 11**, (59,5%) apresentavam câncer de boca e 15 (40,5%) câncer de orofaringe. Nesta população, a localização do CCE de mucosa oral mais comum foi assoalho de boca (24,3%) seguido da região de língua (21,6%). Com relação à localização na orofaringe, a região de base de língua (13,5%) foi a área anatômica mais prevalente, seguida pela região de amígdalas e palato mole (**Tabela 11**). O tumor CCE pode apresentar-se com diferentes aspectos, como lesão leucoplásica, eritroplásica, leucoeritroplásica nodular, exofídica, infiltrante ou invasiva (INCA, 2019). Neste estudo, o tipo de lesão mais prevalente foi a ulcerativa/infiltrativa (70,3%) (**Tabela 11**). Nesta população, quase 90% dos pacientes apresentaram CCE de mucosa oral primário o restante (10,8%) apresentaram recidiva, ou seja, tinham histórico de algum tumor primário tratado e, posteriormente, apresentaram CCE de boca ou orofaringe como segundo tumor primário, porém, não havia sido

submetido a nenhum tratamento oncológico para esse segundo tumor previamente à entrevista.

Na **Tabela 12**, estão sumarizados os dados relativos ao grau de diferenciação histopatológica e o TNM. Com relação ao grau de diferenciação histopatológica, o grau moderadamente diferenciado foi o mais prevalente entre os pacientes (67,6%), enquanto o grau histopatológico pobremente diferenciado (tipo III) foi encontrado em 5 pacientes (13,5%) e apenas pacientes apresentaram tumores bem diferenciados (tipo I) (**Tabela 12**). Não foi possível avaliar o grau histopatológico de 5 pacientes (13,5%), uma vez que esses não realizaram a biópsia no IMP ou o tumor era extenso e inoperável (nessas condições, os pacientes são encaminhados diretamente para o tratamento quimiorradioterápico).

**Tabela 11 - Caracterização clínica do tumor**

Variáveis	Número absoluto (n=37)	Percentual (%)
Localização do câncer		
CCE Boca	22	59,5
CCE Orofaringe	15	40,5
Localização anatômica		
Soalho bucal	9	24,3
Língua	8	21,6
Base de língua	5	13,5
Região retromolar	4	10,8
Tonsilas palatinas	4	10,8
Rebordo gengival	3	8,1
Palato mole	3	8,1
Úvula	1	2,7
Característica clínica do tumor		
Lesão ulcerativa infiltrativa	26	70,3
Lesão nodular de contornos irregulares infiltrativa	5	13,5
Lesão expansiva amorfa eritoplásica	3	8,1
Lesão ulcerovegetativa pouco infiltrativa	3	8,1
Tumor primário ou recorrente		
Primário	33	89,2
Reincidente	4	10,8

Nota: Amostra: n= 37. Dados clínicos e histopatológicos coletados nos prontuários.

Com relação ao tamanho do tumor (T), mais de 70% dos pacientes apresentaram estadiamentos com tamanho de tumor T3 ou T4 (**Tabela 12**). Quanto ao comprometimento linfonodal (N), foi observado que 16 pacientes (43,2%) apresentaram linfonodos com presença de células neoplásicas (N1), enquanto 21 pacientes (56,8%) não apresentaram comprometimento de linfonodos (N0) ou então, esse não foi avaliado (Nx). Dentre os que apresentaram comprometimento linfonodal, 5 (13,5%) pacientes apresentaram invasão em linfonodo regional unilateral (N1), apenas 2 (5,4%) pacientes apresentaram comprometimento de um linfonodo em nível cervical ipsilateral do tipo N2a (metástase regional em um único linfonodo, ou em linfonodos sentinelas, medindo de 3 a 6 cm em sua maior dimensão, sem extravasamento extra capsular), seguido do nível mais avançado do tipo N2b (10,8 %, que corresponde a vários linfonodos comprometidos do mesmo lado do tumor (ipsilateral), mas todos medindo menos que 6 cm em sua maior dimensão e ausência de extravasamento extra capsular), e N2c (5,4 %, quando há comprometimento de linfonodos bilateralmente). Além disso, 5,4% dos pacientes apresentaram linfadenopatia, ou seja, linfonodo metastático maior que 6 cm em sua maior extensão, do tipo N3a e 2,7% apresentaram do tipo N3b, que corresponde a um ou mais linfonodos comprometidos com extravasamento extranodal clinicamente evidente (**Tabela 12**).

Dentre os pacientes do respectivo estudo, 8 indivíduos (2,7%) apresentaram foco metastático (M1) além do tumor primário. Nos demais pacientes desta amostra, não foram observadas metástases à distância (M0) (51,5%) ou não foram avaliados (Mx) (45,9%) (**Tabela 12**).

**Tabela 12 - Caracterização histopatológica e TNM**

Variáveis	Número absoluto (n=37)	Percentual (%)
Grau Histopatológico		
Bem diferenciado	2	5,4
Moderadamente diferenciado	25	67,6
Pobrememente diferenciado	5	13,5
Não avaliado	5	13,5
Tamanho do tumor		
T1	2	5,4
T2	6	16,2
T3	13	35,1
T4	16	43,2
Comprometimento Linfonodal		
Nx	0	0,00
N0	21	56,8
N1	16	43,2
Grau de Comprometimento Linfonodal		
N0	21	56,8
N1	5	13,5
N2a	2	5,4
N2b	4	10,8
N2c	2	5,4
N3a	2	5,4
N3b	1	2,7
Metástase à Distância		
Mx	10	45,9
M0	19	51,4
M1	8	2,7

Nota: Grau de diferenciação histopatológica das lâminas de biopsia em HE (n= 32). Classificação TNM 8ª AJCC: (T) Tamanho do tumor; (N) Linfonodo metastático; (M) Metástase à distância (n=37).

Após a classificação TNM, o paciente recebe o estadiamento inicial ou pré-tratamento. O estadio I corresponde aos pacientes que apresentaram T1, N0 e M0; estadio II, T2, N0 e M0; estadio III, T1, T2 ou T3 e N1; e por fim, estadio IV, subdivido em IVa (T4a, N1 ou qualquer T, N2), IVb (T4b, N3) e IVc (qualquer T e qualquer N com M1). Dentre os pacientes incluídos neste estudo e estadiados na primeira consulta com a equipe clínica do serviço de oncologia, 67,5% pertenceram ao estadio IV e 27% foram

diagnosticados no estadió III. No estadió IV, 13 pacientes (35,1%) foram classificados como estadió IVa (tumor medindo mais que 4 cm, com profundidade de invasão do estroma basal maior que 10 mm e limitado às estruturas adjacentes), 11 pacientes (29,7%) foram classificados no subgrupo estadió IVb (tumor localmente avançado, com invasão em base do crânio e/ou envolvimento de artéria carótida) e apenas 1 paciente (2,7%) apresentou metástase à distância, tendo sido classificado como estadió IVc (**Tabela 13**).

Após o estadiamento inicial, o oncologista clínico estabeleceu a conduta de tratamento (AJCC, 2018). Dos 37 pacientes, 20 (54,1%) foram submetidos ao tratamento de adjuvância, que consiste em cirurgia (com obtenção da peça cirúrgica para análise histopatológica) e posterior tratamento quimiorradioterápico. Por outro lado, 17 pacientes (45,9%) foram eleitos para o tratamento de neoadjuvância, sendo encaminhados inicialmente para o tratamento quimiorradioterápico, sem cirurgia (**Tabela 13**).

Após a confirmação do CCE, os pacientes foram estadiados pela equipe clínica do serviço de oncologia. O estadiamento dos pacientes seguiu os critérios do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), conhecido como sistema TNM, em que o “T” significa extensão do tumor primário, “N” ausência ou presença de células tumorais em linfonodos regionais e “M” ausência ou presença de metástase à distância. O médico estabeleceu o estadiamento inicial (pré-tratamento) segundo a oitava edição da AJCC, que define, para CCE de mucosa oral, o tamanho do tumor (T) de T1 a T4, sendo que T1 é até 2 cm de extensão e profundidade de invasão < 5 mm; T2, < 2 cm, com profundidade de invasão > 5 mm ou tumor medindo entre 2 e 4 cm e profundidade de invasão < 10 mm; T3, tamanho entre 2 e 4 cm. Para T4, há a subdivisão em T4a, doença localmente avançada, ou seja, o tumor invade apenas estruturas adjacentes, e T4b, quando a doença envolve a base do crânio e/ou a artéria carótida interna.

Durante o tratamento, os pacientes são estadiados novamente, geralmente em decorrência da progressão tumoral, e esse estadiamento foi descrito aqui como estadiamento pós-tratamento. Dois pacientes saíram do estadió II para o III e 8 pacientes evoluíram para o estadió IVc. Assim, a progressão tumoral de 27% foi observada naqueles pacientes que mudaram para maiores estadiamentos durante o tratamento. Além disso, analisamos a resposta pós-tratamento quimiorradioterápico e, desses, 19 pacientes (51,3%) não responderam ao tratamento, com aparecimento de metástase à distância ou evolução para óbito (24,3%). Não foi possível rastrear a evolução de 5 (13,5%) pacientes por abandono ao tratamento (**Tabela 13**).

**Tabela 13 - Estadiamento, tratamento proposto e avaliação do tratamento**

Variáveis	Número absoluto (n)	Percentual (%)
Estadiamento clínico pré-tratamento		
II	2	5,4
III	10	27,0
IVA	13	35,1
IVB	11	29,7
IVC	1	2,7
Tratamento proposto		
Adjuvância	20	54,1
Neoadjuvância	17	45,9
Estadiamento pós-tratamento		
III	8	21,6
IVA	10	27,0
IVB	11	29,7
IVC	8	21,6
Progressão tumoral		
Ausente	20	54,0
Presente	10	27,0
Não avaliado	7	18,9
Resposta ao tratamento		
Não respondedor	19	51,3
Respondedor	13	35,1
Perda de rastreabilidade	5	13,5
Status (36 meses)		
Vivo	21	56,8
Óbito	10	27
Não avaliado	6	16,2

Nota: Amostra: n= 37. Estadiamento clínico TNM 8ª AJCC.

As análises das lâminas oriundas da peça cirúrgica dos pacientes que foram submetidos ao tratamento adjuvância são apresentadas na **Tabela 14**. Houve uma redução do N amostral de 37 para 12 nessa análise. Dentre os pacientes submetidos à cirurgia, 16,7% apresentaram margens livres, 16,7%, invasão linfovascular e, 50,0%, invasão perineural. A ocorrência de áreas de necrose no tumor foi observado em 50,0% dos pacientes e a presença de hemorragia foi observada em 41,7% dos pacientes. Quanto à

profundidade de invasão, 33,3% dos pacientes apresentaram profundidade de invasão < 2cm (**Tabela 14**).

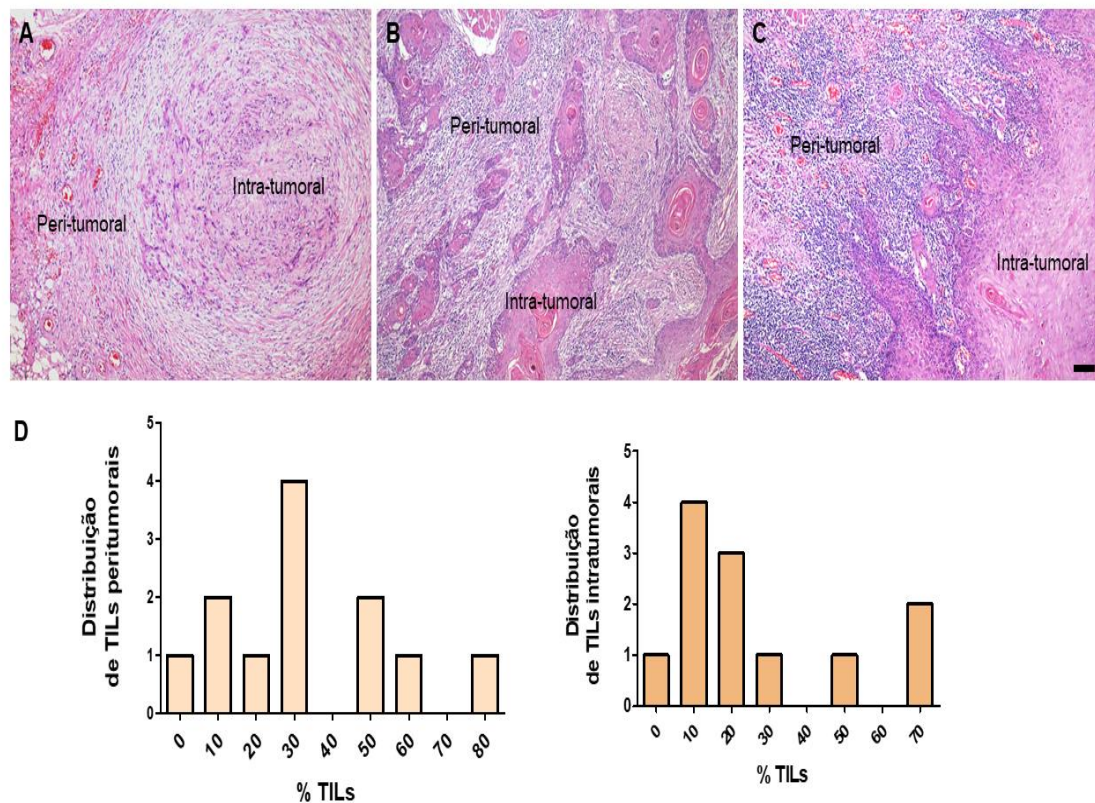
**Tabela 14 - Avaliação histopatológica em biópsias das peças cirúrgicas**

Variáveis	Número absoluto (n = 12)	Percentual (%)
Necrose		
Ausente	6	50,0
Presente	6	50,0
Hemorragia		
Ausente	7	58,3
Presente	5	41,7
Margens comprometidas		
Ausente	6	50,0
Presente	2	16,7
NA	4	33,3
Invasão Linfovascular		
Ausente	10	83,3
Presente	2	16,7
Invasão perineural		
Ausente	6	50,0
Presente	6	50,0
Profundidade da Invasão		
< 2cm	4	33,3
> 2cm	3	25,0
NA	5	41,7

Notas: Amostra: n= 12. Análises das lâminas em HE oriundas das peças cirúrgicas. Dados coletados nos prontuários.

Visto a importância de se estudar a presença de linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) no câncer da cavidade oral como preditor de boa resposta ao tratamento oncológico (HENDRY et al., 2017), a distribuição da densidade de TILs foi analisada neste estudo. Foi realizada análise semiquantitativa baseada na classificação preconizada pelo TILs Group (SALGADO et al., 2015). Os pacientes foram classificados em baixo (escore < 10%), médio (escore 20-40%) e alto (escore >40%), como ilustrado na **Figura 1 (A, B e C)**. A distribuição da porcentagem TILs peritumorais em torno de 30% foi a mais prevalente (4 pacientes) e a densidade de TILs intratumorais variou entre 10 e 20%.

Dessa forma, a densidade média de TILs foi a mais prevalente dentre os pacientes analisados (Fig. 1D).



**Figura 1** - Distribuição da porcentagem de Linfócitos infiltrantes tumorais (TILs).  
Notas: A-C, imagens representativas em Hematoxilina & Eosina de TILs nas regiões peri e intratumorais. Em A, baixa % de TILs, em B, média % de TILs e em C, alta % de TILs. D, Distribuição da % de TILs nas regiões peri e intratumorais. Baixa densidade (0-10%), média densidade (20-40%) e alta densidade (50-80%). Barra de escala = 100 um.

A fim de avaliar a relação do infiltrado inflamatório (avaliado pela porcentagem de TILs) e características histopatológicas, foi realizado teste de associação entre o infiltrado inflamatório e as variáveis histopatológicas do tumor (necrose, hemorragia, margens, tipo de material analisado e invasões perineural e linfovascular, (**Tabela 14**). Para essa análise, foi considerado baixa (0 até 40%) e alta (>40%) densidade de TILs. No entanto, não foi observada diferença estatística entre as variáveis, como demonstrado na **Tabela 15**.



**Tabela 15 - Associação entre Infiltrado linfocitário Tumoral (TILs) e variáveis histopatológicas**  
 Continua...

Infiltrado inflamatório Intra-tumoral	Ausente	Presente	n	Valor de P
Necrose				
Alto	2	0	12	0.091
Baixo	4	6		
Hemorragia				
Alto	2	1	12	0.793
Baixo	6	4		
Invasão Perineural				
Alto	0	2	12	0.121
Baixo	6	4		
Invasão Linfovascular				
Alto	1	1	12	0.166
Baixo	9	1		
Material de análise				
	Biópsia	Peça		
Alto	0	2	12	0.190
Baixo	5	5		
Margens comprometidas				
Alto	2	0	8	0.346
Baixo	4	2		
Estadiamento pré-tratamento				
	III	IV		
Alto	1	1	12	0.318
Baixo	1	9		

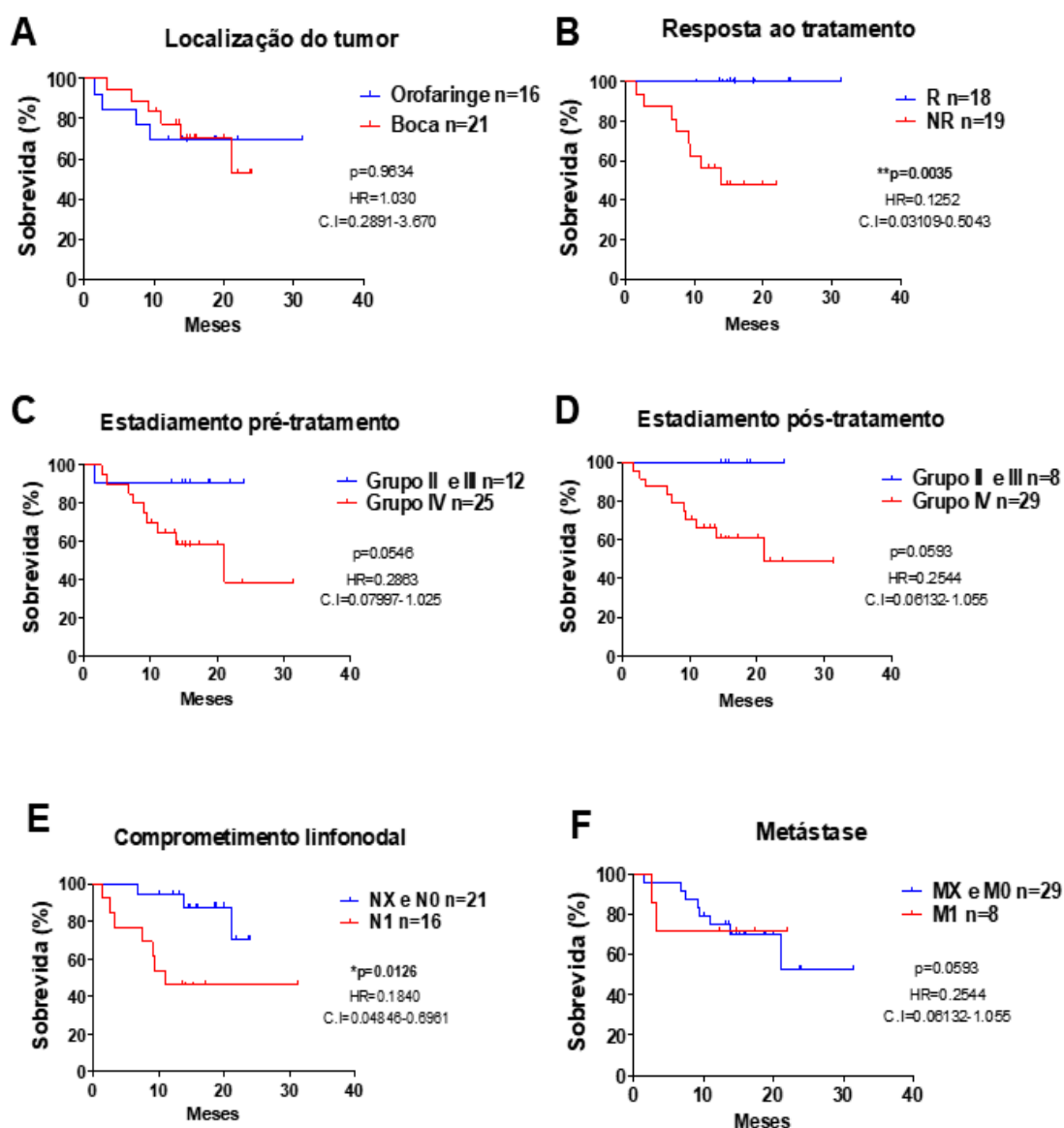
Infiltrado inflamatório peri-tumoral			n	Continuação	
	Ausente	Presente		Valor de P	
	Necrose				
Alto	1	2			
Baixo	4	4	11		0.780
	Hemorragia				
Alto	2	1			
Baixo	4	4	11		0.621
	Invasão Perineural				
Alto	0	2			
Baixo	6	4	12		0.121
	Invasão Linfovascular				
Alto	3	0			
Baixo	6	2	11		0.338
	Material de análise				
	Biópsia	Peça			
Alto	1	2			
Baixo	3	5	11		0.898
	Margens comprometidas				
Alto	2	0			
Baixo	4	2	8		0.346
	Estadiamento pré-tratamento				
	III	IV			
Alto	1	1			0.318
Baixo	1	9			

Nota: Dados apresentados em valores absolutos. Teste X2, considerando  $p < 0,05$ .

#### 4.2.2. Avaliação de sobrevida

Para investigar a sobrevida da população estudada, os pacientes foram acompanhados ao longo de aproximadamente 36 meses e segregados de acordo com as variáveis clínicas apresentadas na **Figura 2**: localização do tumor (**Fig. 2A**), resposta ao tratamento (**Fig. 2B**), estadiamento pré-tratamento (**Fig. 2C**), estadiamento pós-tratamento (**Fig. 2D**), comprometimento de linfonodos (**Fig. 2E**) e metástase à distância (**Fig. 2F**). Os pacientes que perderam seguimento ou que abandonaram o tratamento não foram incluídos nessa análise. Os pacientes que apresentaram comprometimento de linfonodos cervicais (N1) apresentaram menor sobrevida global ( $p=0,0126$ ,  $HR= 0,1840$ ,

**Fig. 2E).** Esse resultado revela que o desfecho N1 é um fator importante para determinar o tratamento, uma vez que esses pacientes podem progredir e evoluírem ao óbito mais rápido. Além disso, como esperado os pacientes que não responderam ao tratamento também apresentaram menor sobrevida ( $p= 0,0035$ ,  $HR= 0,1252$ , **Fig. 2B**). Não foi observado no grupo estudado associação entre sobrevida e as variáveis: localização do tumor, estadiamentos pré e pós-tratamento e metástase (**Fig. 2A, 2B 2E e 2 F**).

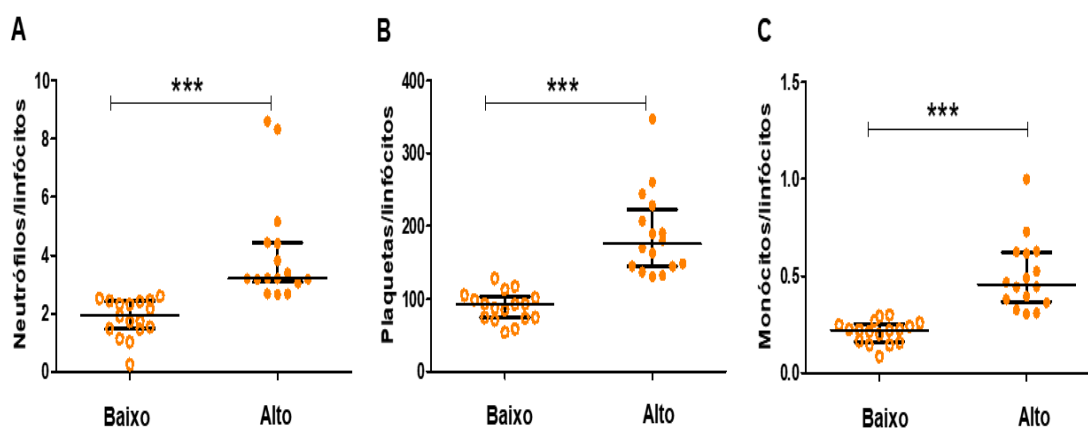


**Figura 2 – Avaliação de sobrevida dos pacientes.**

Notas: Gráficos de Kaplan-Meier de A –F. HR: Hazard Ratio; 95% C.I (intervalo de confiança). R, respondedor; NR, não respondedor; N1, linfonodo regional metastático; N0, linfonodo com ausência de células neoplásicas; NX, linfonodos regionais não podem ser avaliados; M1, metástase à distância confirmado; M0, ausência de metástase à distância; Mx, metástase à distância não pode ser avaliado.

### 4.2.3. Avaliação do valor prognóstico da razão de células inflamatórias

A fim de aprofundarmos as análises do processo inflamatório e investigar seu papel como fator prognóstico no câncer de cabeça e pescoço, foi avaliada a razão do número de neutrófilos, monócitos e plaquetas pelo número de linfócitos. Na **Figura 3**, é possível observar a razão entre o número absoluto de neutrófilos (**Fig. 3A**), monócitos (**Fig. 3B**) e plaquetas (**Fig. 3C**) pelo número de linfócitos sistêmicos. Para esta análise, foram excluídos 4 pacientes que perderam o seguimento ou não realizaram o hemograma pré-tratamento no hospital, com um total de 33 pacientes. Estão representados na Figura 3, pacientes segregados em valores iguais ou menores que as medianas e agrupados como baixo e valores maiores que a mediana agrupados como alto para as razões neutrófilos/linfócitos (**Fig. 3A**), plaquetas/linfócitos (**Fig. 3B**) e monócitos/linfócitos (**Fig. 3C**). Identificamos que os pacientes do presente estudo apresentaram altas razões celulares estatisticamente diferente daqueles que apresentaram baixa (\*\*\*) $p < 0,0001$ .

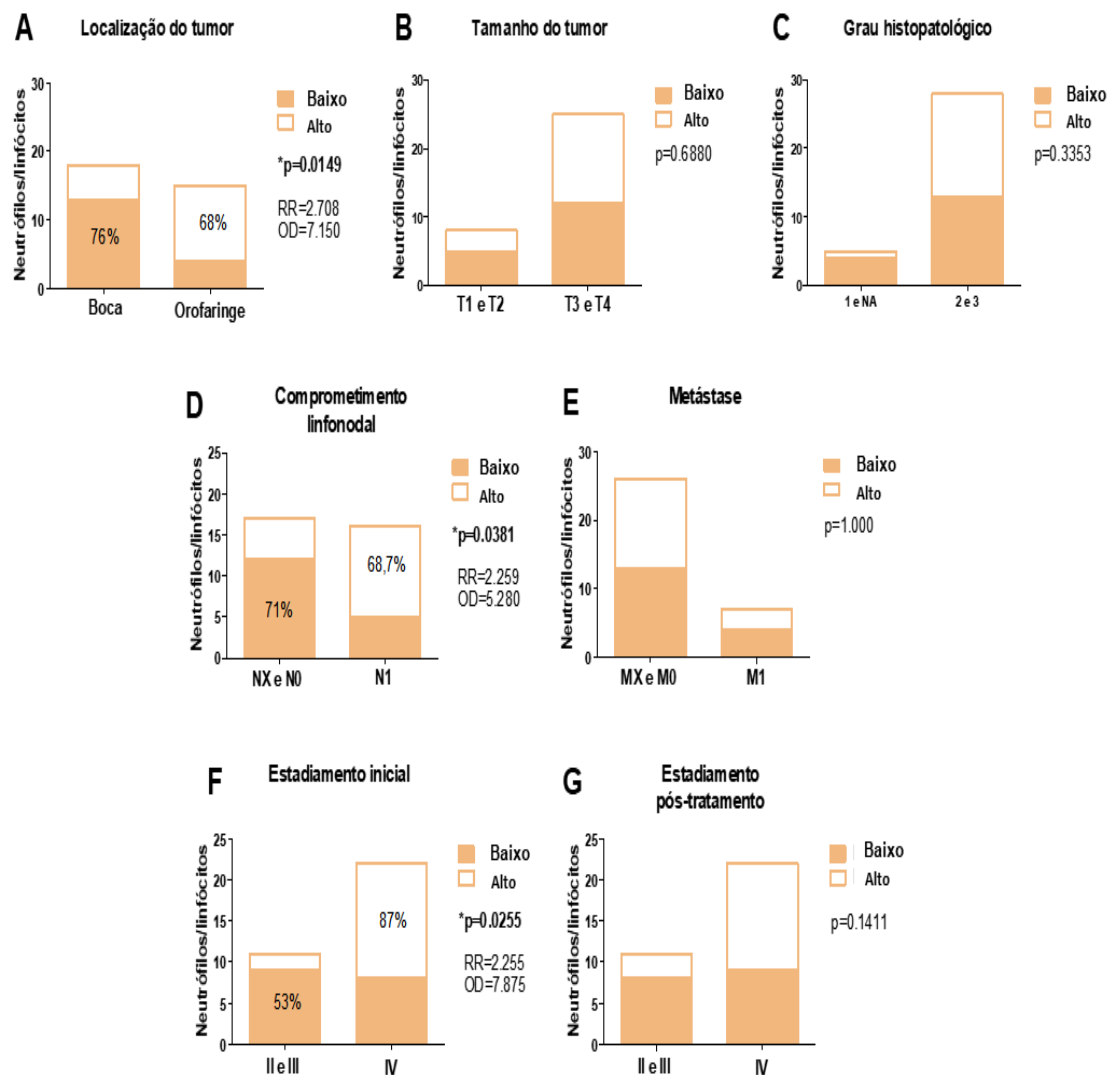


**Figura 3 - Razão do número absoluto de neutrófilos, monócitos e plaquetas pelo número de linfócitos sistêmicos.**

Notas: A razão entre neutrófilo, monócitos, plaquetas e linfócitos sanguíneos foi calculada utilizando-se mediana. Pacientes com valores iguais ou menores que a mediana, foram agrupados como Baixo e valores maiores que a mediana, foram agrupados como alto. Análises foram feitas utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney em (A) e teste T paramétrico em B e C. \*\*\* $p < 0,0001$ .

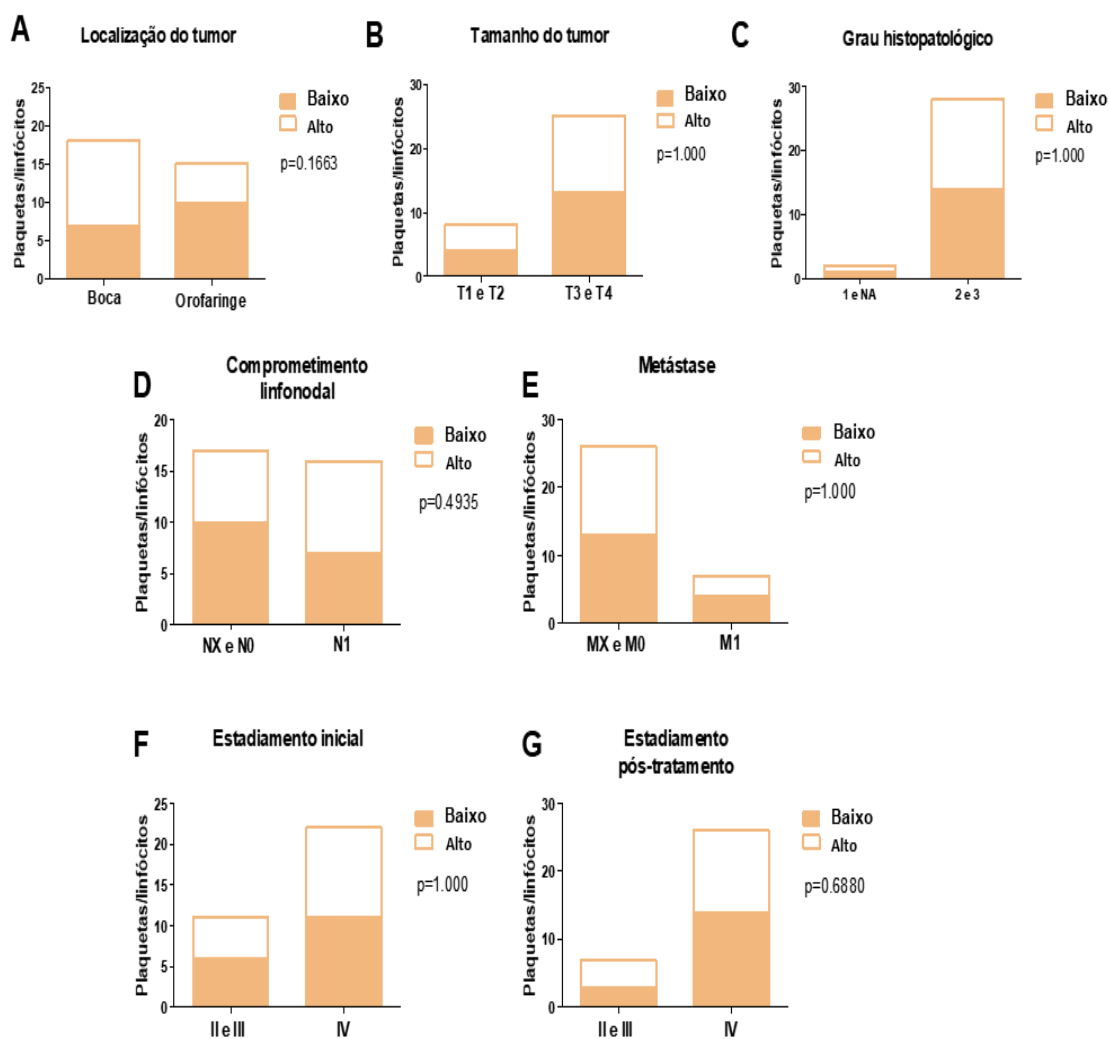
Foi investigada também a associação entre as razões de neutrófilos/linfócitos sanguíneos (**Fig. 4**), plaquetas/Linfócitos (**Fig. 5**) e monócitos/Linfócitos (**Fig. 6**) e variáveis clínicas (localização do tumor, tamanho do tumor, grau histopatológico, comprometimento linfonodal e metástase). Os pacientes que apresentaram valores iguais ou menores que as medianas foram agrupadas como baixo e os valores maiores que a mediana, foram agrupados como alto.

Para a razão neutrófilos/linfócitos (NLR), foi observada associação com a localização do tumor, comprometimento linfonodal e estadiamento inicial ou pré-tratamento. Observou-se que a alta razão entre neutrófilos/linfócitos sanguíneos está associada ao pior desfecho clínico, caracterizado pelos pacientes com comprometimento linfonodal, estadiamento inicial IV e tumor de orofaringe. Pacientes com alta razão de neutrófilos/linfócitos tem RR 2,7 vezes maior (95% C.I 1,1 – 6,5) de desenvolver o tumor de orofaringe em relação aos pacientes com baixa razão neutrófilos/linfócitos. A OR é de 7,1, indicando que a alta razão de neutrófilos/linfócitos aumenta a chance de ocorrência do câncer de orofaringe (95% C.I 1,5 – 33,3,  $p=0.0149$  (**Fig. 4A**)). Quanto à variável comprometimento linfonodal, pacientes com alta razão de neutrófilos/linfócitos tem o RR 2,2 vezes maior (95% C.I 1,0 – 4,9) de ter linfonodos comprometidos em relação aos pacientes com baixa NLR e a OR é de 5,2, indicando que a alta razão de neutrófilos/linfócitos aumenta a chance de ocorrência do comprometimento linfonodal (95% C.I 1,2 – 33,3,  $p=0.0149$ , **Fig. 4D**). Já para a variável estadiamento inicial ou pré-tratamento, pacientes com alta razão de neutrófilos/linfócitos apresentaram RR 2,2 vezes maior (95% C.I 1,2 – 4,1) de apresentar estágio IV em relação aos pacientes com baixa razão neutrófilos/linfócitos. A OR foi de 7,8, indicando que a alta razão de neutrófilos/linfócitos aumenta a chance de estadiamento IV (95% C.I 1,3 – 45,8,  $p=0.0255$ , **Fig. 4F**). Não foi observada associação entre as razões de plaquetas/linfócitos (**Fig. 5**), monócitos/linfócitos (**Fig. 6**) e entre o SII e as variáveis clínicas.



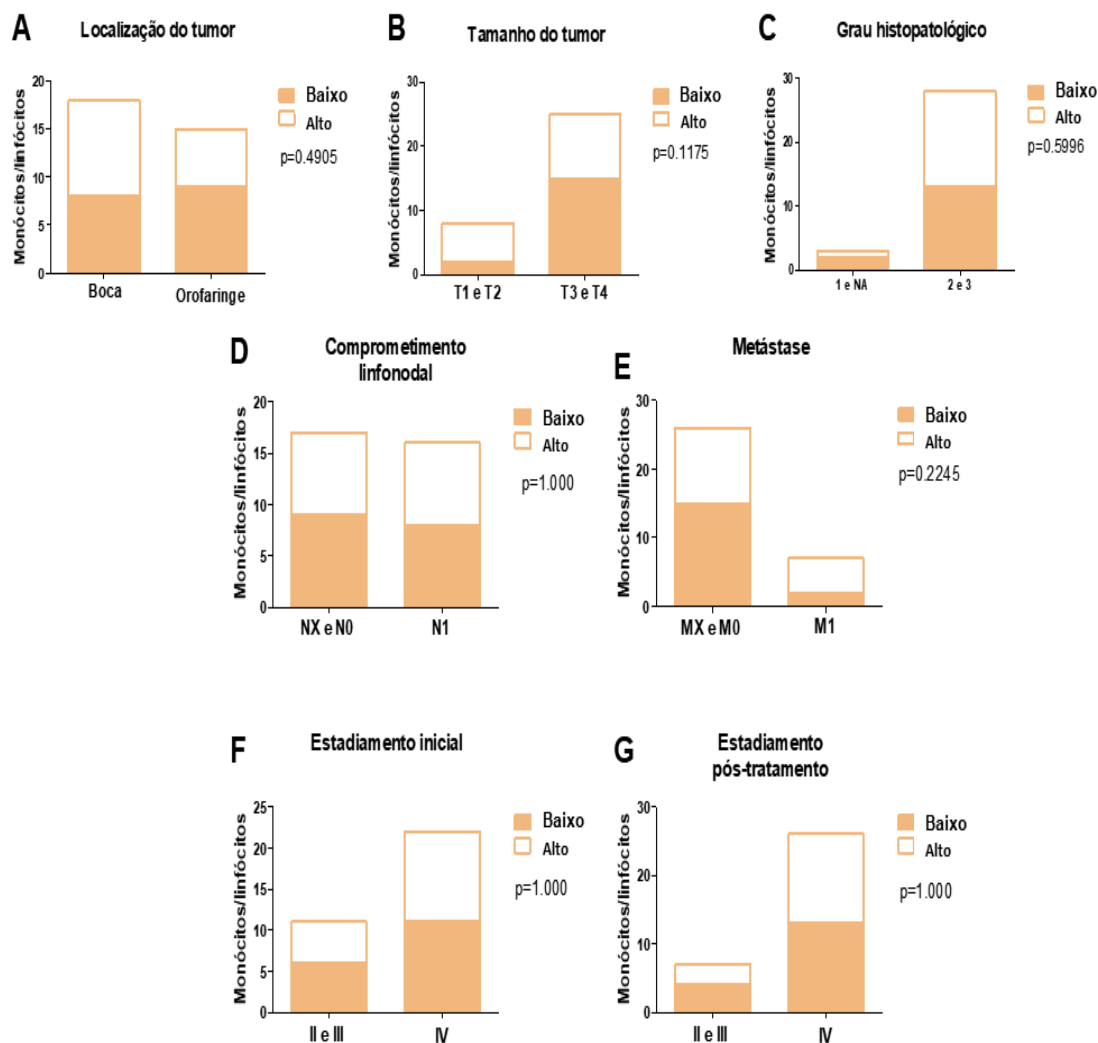
**Figura 4 - Associação entre variáveis clínicas e níveis de neutrófilos/linfócitos sanguíneos.**

Notas: A razão entre neutrófilos e linfócitos sanguíneos foi calculada utilizando-se mediana. Pacientes com valores iguais ou menores que a mediana, foram agrupados como Baixo e valores maiores que a mediana, foram agrupados como alto. A alta razão entre neutrófilos/linfócitos sanguíneos está associada ao pior desfecho clínico dos pacientes com comprometimento linfonodal, estadiamento inicial IV e tumor de orofaringe. Análises foram feitas utilizando o Fisher's exact test. (\*)  $p < 0,05$ . RR, risco relativo; OD, odds ratio. NA, não avaliado; N1, linfonodo regional metastático; N0, linfonodo com ausência de células neoplásicas; NX, linfonodos regionais não podem ser avaliados; M1, metástase à distância confirmado; M0, ausência de metástase à distância; Mx, metástase à distância não pôde ser avaliado.



**Figura 5 - Associação entre variáveis clínicas e níveis de plaquetas/linfócitos sanguíneos.**

Notas: A razão entre plaquetas e linfócitos sanguíneos foi calculada utilizando-se mediana. Pacientes com valores iguais ou menores que a mediana, foram agrupados como baixo e valores maiores que a mediana, foram agrupados como alto. Não observamos associação entre os parâmetros avaliados. Análises foram feitas utilizando o Fisher's exact test. (\*)  $p < 0,05$ . NA, não avaliado; N1, linfonodo regional metastático; N0, linfonodo com ausência de células neoplásicas; NX, linfonodos regionais não podem ser avaliados; M1, metástase à distância confirmado; M0, ausência de metástase à distância; Mx, metástase à distância não pôde ser avaliado.

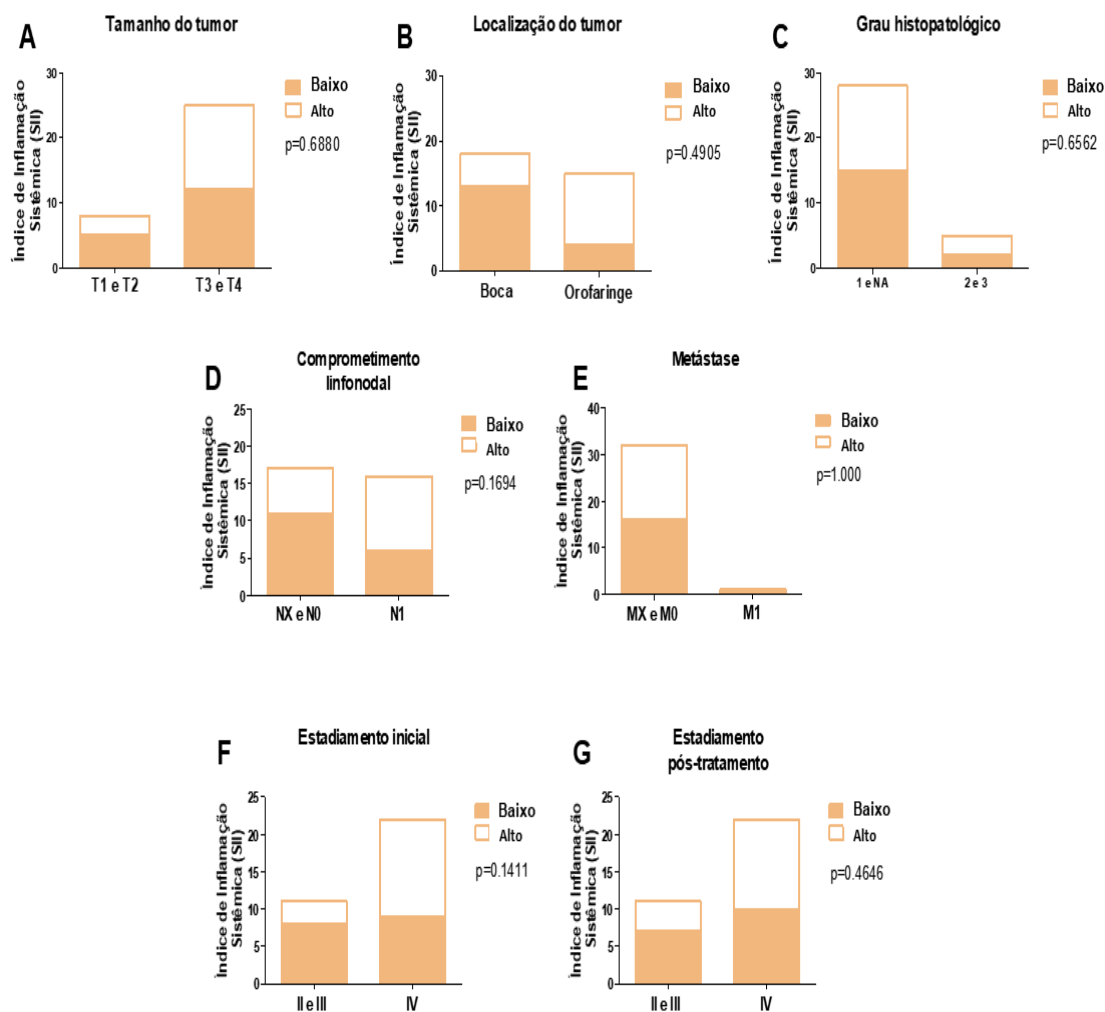


**Figura 6 - Associação entre variáveis clínicas e níveis de monócitos/linfócitos sanguíneos.**

Notas: A razão entre monócitos e linfócitos sanguíneos foi calculada utilizando-se mediana. Pacientes com valores iguais ou menores que a mediana, foram agrupados como Baixo e valores maiores que a mediana, foram agrupados como alto. Não observamos associação entre os parâmetros avaliados. Análises foram feitas utilizando o Fisher's exact test. (\*)  $p < 0,05$ . NA, não avaliado; N1, linfonodo regional metastático; N0, linfonodo com ausência de células neoplásicas; NX, linfonodos regionais não podem ser avaliados; M1, metástase à distância confirmado; M0, ausência de metástase à distância; Mx, metástase à distância não pode ser avaliado.

Foi investigada aqui também a associação entre o SII e as variáveis clínicas. Conforme apresentado na metodologia o SII foi calculado, através da fórmula  $SII = P * [N/L]$  (LIU et al., 2022) em que P é o número absoluto de plaquetas, N de neutrófilos e L de linfócitos (Fig. 7). Assim como para as razões anteriores, os pacientes que apresentaram valores iguais ou menores que as medianas foram agrupadas como baixo e os com valores maiores que a mediana foram agrupados como alto SII. Também não foi observado associação entre o SII e as variáveis clínicas.

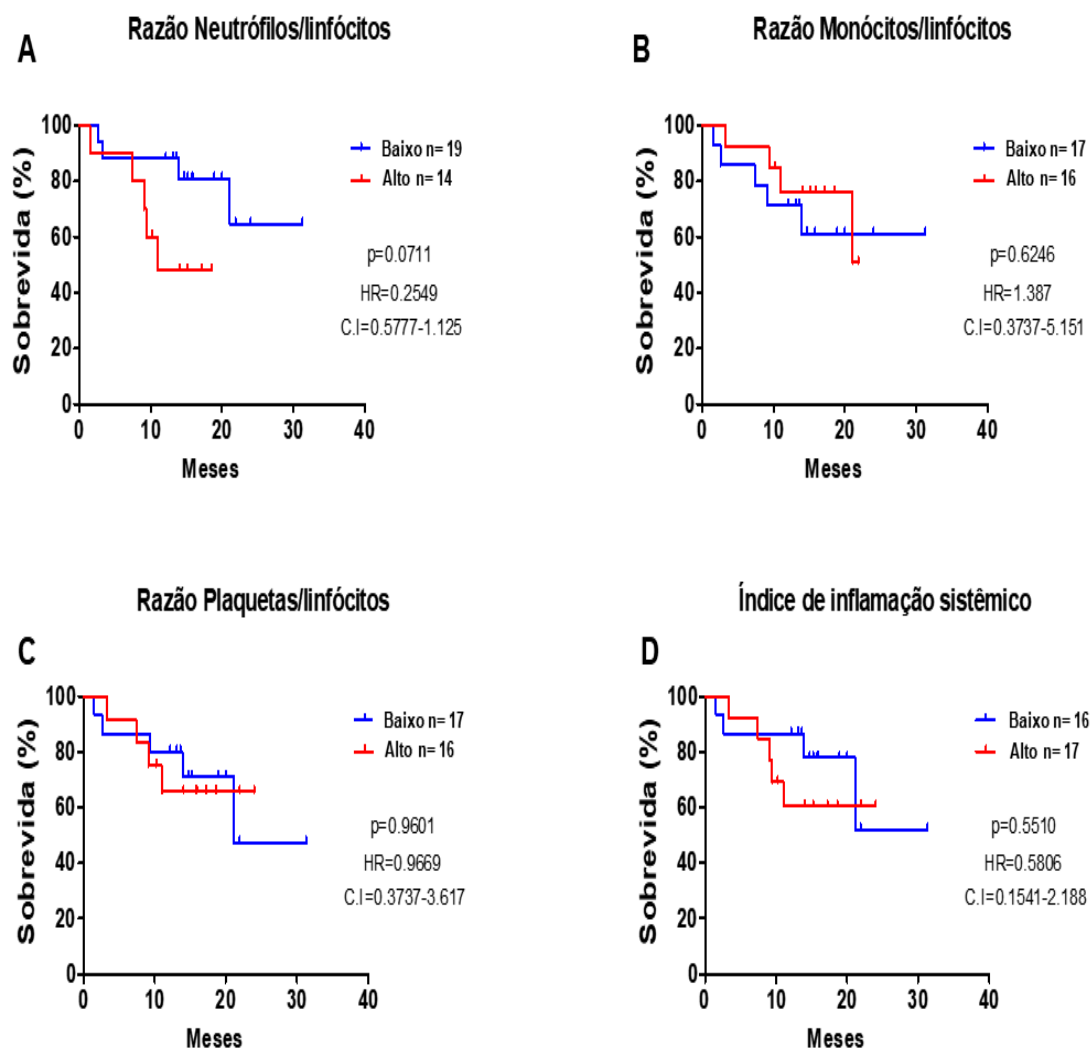




**Figura 7 - Associação entre variáveis clínicas e Índice de inflamação sistêmica (SII).**

Notas: O SII foi calculado através da fórmula  $SII = P * [N/L]$ , em que P é o número absoluto de plaquetas, N, de neutrófilos e L, de linfócitos. Pacientes com valores iguais ou menores que a mediana, foram agrupados como Baixo e valores maiores que a mediana, foram agrupados como alto. Não observamos associação entre os parâmetros avaliados. Análises foram feitas utilizando o Fisher's exact test. (\*)  $p < 0,05$ . NA, não avaliado; N1, linfonodo regional metastático; N0, linfonodo com ausência de células neoplásicas; NX, linfonodos regionais não podem ser avaliados; M1, metástase à distância confirmado; M0, ausência de metástase à distância; Mx, metástase à distância não pode ser avaliado

Por fim, foi investigado se a alta ou baixa razão de neutrófilos/linfócitos (NLR) (**Fig. 8A**), monócitos/linfócitos (MLR) (**Fig. 8B**), plaquetas/linfócitos (PLR) (**Fig. 8C**) e SII (**Fig. 8D**) poderia segregar os pacientes em melhor ou pior sobrevida. Não foram observadas diferenças estatísticas quando utilizado o teste de Kaplan-Meier, considerando  $p < 0,05$  (**Fig. 8**).



**Figura 8 - Análise de sobrevida dos pacientes segregados por grupos de acordo com as razões de neutrófilos, monócitos, plaquetas/ linfócitos.**

Notas: Gráficos de Kaplan-Meier de A –D. HR: Hazard Ratio; 95% C.I (intervalo de confiança).

### 4.3. Associação entre os aspectos clínicos ou clínico-patológicos à dor e à qualidade de vida

Com o intuito de avaliar a associação entre os aspectos clínicos ou clínico-patológicos à dor orofacial e à QV, foram realizadas análises de associação e/ou correlação entre intensidade da dor, qualidade da dor, classificação da dor, interferência da dor na vida diária e QV a diversos parâmetros clínicos e dados do tumor pré-tratamento (Tabelas 16 a 19).

A intensidade da dor no momento e no último mês (medidas pela EVA) apresentaram associação à dificuldade para mastigar: pessoas com mais dor tem maior

dificuldade para mastigar. A intensidade da dor no último mês também se associou à disфония e à localização do tumor. Foi observado que a dor é mais intensa nos que tem disфония e câncer de boca. Para as demais variáveis, incluindo características do tumor, não houve diferença estatística ( $p > 0,05$ ) (**Tabelas 16 e 17**), a seguir.

**Tabela 16 - Correlação entre intensidade da dor (EVA) no momento e variáveis clínicas qualitativas**  
(Continua...)

Variáveis	n	Média	Desvio padrão	valor p*
Percepção de qualidade do sono				
Boa	25	5,47	2,27	
Ruim	7	5,64	3,88	0,093
Muito ruim	5	8,30	1,72	
Dificuldade para mastigar				
Não	10	3,80	2,30	
Sim	27	6,66	2,42	0,003
Disfonia				
Não	18	4,10	2,18	
Sim	19	7,58	1,93	0,000
Disfagia				
Não	15	4,89	2,51	
Sim	22	6,57	2,64	0,061
Localização do tumor				
CCE Boca	22	5,92	2,64	
CCE Orofaringe	15	5,83	2,84	0,921
Características clínicas do tumor				
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	31	5,74	2,66	
Lesão expansiva ou ulcerovegetativa pouco infiltrativa	6	6,67	2,94	0,445
Tumor primário ou recorrente				
Primário	33	5,90	2,63	
Reincidente	4	5,75	3,59	0,916
Grau da diferenciação do tumor na biopsia				
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	27	5,61	2,76	
III Pobremente Diferenciado ou IV Indiferenciado	5	6,40	3,36	0,581
Não avaliado	5	6,87	1,43	
Invasão Linfovascular				
Ausente/Não identificado	5	6,20	2,39	
Presente	11	6,68	2,65	0,433
Não avaliado	21	5,40	2,78	

(Continuação)

Variáveis	n	Média	Desvio padrão	valor p*
<b>Invasão Perineural</b>				
Ausente/Não identificado	3	6,94	2,65	
Presente	14	5,68	2,71	0,77
Não avaliado	20	5,88	2,77	
<b>Infiltrado inflamatório</b>				
Baixo	3	8,33	2,08	
Médio/Alto	8	6,38	2,83	0,183
Não avaliado	26	5,46	2,61	
<b>Necrose</b>				
Não	6	7,25	1,33	
Sim	5	6,37	2,24	0,326
Não avaliado	26	5,48	2,93	
<b>Hemorragia</b>				
Não	7	5,83	1,32	
Sim	4	8,63	0,48	0,09
Não avaliado	26	5,48	2,93	
<b>Comprometimento da margem cirúrgica</b>				
Comprometida	4	3,50	2,38	
Livre	10	5,33	2,31	0,081
Não Avaliado	23	6,54	2,69	
<b>Estadiamento Clínico Inicial</b>				
ESTADIO II	2	4,75	1,06	
ESTADIO III	10	5,60	3,27	
ESTADIO IVA	13	5,33	2,37	0,44
ESTADIO IVB e IVC	12	6,92	2,61	

Nota: Dados apresentados em média e desvio padrão. Para variáveis com duas opções de resposta, aplicou-se o teste t. Para as demais, aplicou-se ANOVA.

**Tabela 17 - Correlação entre intensidade da dor (EVA) no último mês e variáveis clínicas qualitativas**  
(Continua...)

Variáveis	n	Mediana	Quartis	valor p*
Percepção de qualidade do sono	25	5,00	4 - 7,5	
Boa				0,054
Ruim	7	8,00	4 - 8	
Muito ruim	5	9,00	7,5 - 10	
Dificuldade para mastigar				
Não	10	4,50	2,8 - 5	0,002
Sim	27	8,00	5 - 9	
Disfonia				
Não	18	5,00	3,8 - 7,3	0,005
Sim	19	8,00	6 - 10	
Disfagia				
Não	15	5,00	4 - 8	0,098
Sim	22	7,00	5 - 9,3	
Localização do tumor				
CCE Boca	22	7,00	5 - 9,3	0,044
CCE Orofaringe	15	4,00	3 - 8	
Características clínicas do tumor				
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	31	7,00	4 - 8	0,677
Lesão expansiva ou ulcero-vegetativa pouco infiltrativa	6	5,50	4,8 - 10	
Tumor primário ou recorrente				
Primário	33	7,00	5 - 8	0,245
Reincidente	4	4,00	4 - 7	
Grau da diferenciação do tumor na biopsia				
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	27	6,00	4 - 8	0,812
III Pobremente Diferenciado ou IV Indiferenciado	5	5,00	3,5 - 10	
Não avaliado	5	7,00	5,5 - 8	
Invasão Linfovascular				
Ausente/Não identificado	5	8,00	4,5 - 10	0,192
Presente	11	7,00	5 - 10	
Não avaliado	21	5,00	3,5 - 8	

(Continuação)

Variáveis	n	Mediana	Quartis	valor p*
<b>Invasão Perineural</b>				
Ausente/Não identificado	3	8,00	5 - **	0,309
Presente	14	7,00	4 - 10	
Não avaliado	20	5,50	3,3 - 7,8	
<b>Infiltrado inflamatório</b>				
Baixo	3	8,00	6 - **	0,426
Médio/Alto	8	6,50	4 - 8	
Não avaliado	26	5,50	4 - 8	
<b>Necrose</b>				
Não	6	8,00	4,8 - 9,3	0,507
Sim	5	8,00	3 - 8	
Não avaliado	26	5,50	4 - 8	
<b>Hemorragia</b>				
Não	7	5,00	3 - 8	0,143
Sim	4	8,00	8 - 9,5	
Não avaliado	26	5,50	4 - 8	
<b>Comprometimento da margem cirúrgica</b>				
Comprometida	4	4,50	2,5 - 7,3	0,402
Livre	10	5,00	4,5 - 8,5	
Não Avaliado	23	7,00	4 - 8	
<b>Estadiamento Clínico Inicial</b>				
ESTADIO II	2	5,00	**	0,472
ESTADIO III	10	5,00	3,8 - 7,3	
ESTADIO IVA	13	8,00	5,5 - 8,5	
ESTADIO IVB e IVC	12	5,50	4 - 9,5	

Nota: Dados apresentados em mediana e quartis (Q1-Q3). Para variáveis com duas opções de resposta, aplicou-se o teste de Mann Whitney. Para as demais, aplicou-se Kruskal Wallis. \*\*Não há dado suficiente para o cálculo da medida.

A maior intensidade da dor medida através da avaliação multidimensional da dor pelo McGill foi observada nos indivíduos com dor profunda, difusa e contínua ou ritmada e com dificuldade para mastigar e disfonia, conforme **Tabela 18**.

**Tabela 18 - Associação entre avaliação multidimensional da dor (McGill) e variáveis clínicas qualitativas**

(Continua...)

Variáveis	Avaliação multidimensional da dor (McGill) - escore total (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Qualidade da dor		
Latejante	36 (23,5 - 40,4)	0,945
Pontada/agulhada/fisgada/lacerante	32 (17 - 46)	
Peso/aperto/queimação/ardência	27 (22,8 - 42,5)	
Qualidade da dor		
Superficial	18,5 (12,8 - 30)	0,000
Profunda	38 (32,5 - 49)	
Qualidade da dor		
Local	17 (12 - 25)	0,000
Difusa	40,8 (35,3 - 48,8)	
Padrão temporal da dor		
Contínua	35,8 (25,8 - 51)	0,016
Ritmada	36 (36 - 46)	
Breve	19,5 (14 - 37,3)	
Percepção de qualidade do sono		
Boa	31,7 (17 - 40,8)	0,22
Ruim	36 (22 - 51)	
Muito ruim	44 (30,5 - 51,5)	
Dificuldade para mastigar		
Não	21 (14,5 - 31)	0,008
Sim	36 (28 - 47)	
Disfonia		
Não	23,5 (15,8 - 32)	0,000
Sim	38,5 (36 - 48)	
Disfagia		
Não	29 (17 - 38,5)	0,314
Sim	36,5 (24,3 - 46,3)	
Localização do tumor		
CCE Boca	34 (19,3 - 47,3)	0,71
CCE Orofaringe	33 (22 - 38)	



(Continuação)

Variáveis	Avaliação multidimensional da dor (McGill) - escore total (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Características clínicas do tumor		
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	32 (20 - 43)	0,41
Lesão expansiva ou ulcero-vegetativa pouco infiltrativa	41,3 (21,3 - 47,8)	
Tumor primário ou recorrente		
Primário	32 (18,5 - 46)	0,625
Reincidente	36,5 (30,8 - 38,1)	
Grau da diferenciação do tumor na biopsia		
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	32 (22 - 43)	0,715
III Pobremente Diferenciado ou IV Indiferenciado	44 (18 - 50,5)	
Não avaliado	38 (23,4 - 42)	
Invasão Linfovascular		
Ausente/Não identificado	37 (28 - 48)	0,163
Presente	38 (25 - 47)	
Não avaliado	28 (16,5 - 37,3)	
Invasão Perineural		
Ausente/Não identificado	31,7**	0,878
Presente	36,5 (24,3 - 43,3)	
Não avaliado	30,5 (17 - 46)	
Infiltrado inflamatório		
Baixo	46**	0,091
Médio/Alto	34,5 (26,8 - 41,5)	
Não avaliado	29,9 (16,8 - 40,4)	
Necrose		
Não	32,5 (27,5 - 39,6)	0,647
Sim	31,7 (14,5 - 37)	
Não avaliado	36 (19,3 - 47,3)	
Hemorragia		
Não	28 (17 - 38,5)	0,639
Sim	34,5 (32,3 - 37,5)	
Não avaliado	36 (19,3 - 47,3)	

(Continuação)

Variáveis	Avaliação multidimensional da dor (McGill) - escore total (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Comprometimento da margem cirúrgica		
Comprometida	19,5 (11,8 - 37,8)	
Livre	28,9 (15 - 46,3)	0,149
Não Avaliado	36 (28 - 46)	
Estadiamento Clínico Inicial		
ESTADIO II	15**	
ESTADIO III	34,5 (15 - 49)	
ESTADIO IVA	31,7 (24 - 42)	0,414
ESTADIO IVB e IVC	37 (22,8 - 43,8)	

Notas: \*Duas alternativas são comparadas pelo teste de Mann Whitney e três ou mais pelo teste de Kruskal Wallis com pós teste de Bonferroni. \*\*Sem dados suficientes para cálculo dos quartis.

Na **Tabela 19**, estão os aspectos relacionados à qualidade da dor. Os indivíduos que responderam ter dor superficial tiveram melhor percepção da qualidade de sono, menos dificuldade para mastigar e falar, nível baixo de infiltrado inflamatório e menor comprometimento de margem cirúrgica (**Tabela 19**). Para os indivíduos com dor local, houve menos queixa de disфонia e nível baixo de infiltrado inflamatório (**Tabela 19**). Com relação ao padrão temporal da dor, os pacientes com dor breve relataram menor dificuldade para mastigar (**Tabela 19**). Sobre as características do tumor, os indivíduos com lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa apresentam maior frequência de dor em pontada/agulhada/fisgada/lacerante (**Tabela 19**).

Tabela 19 - Associação entre qualidade da dor e variáveis clínicas qualitativas

(Continua...)

Variável	Qualidade da dor									Padrão temporal da dor				
	Latejante	Pontada / agulhada / fisgada / lacerante	Peso / aperto / queimação / ardência	valor p*	Superficial	Profunda	valor p*	Local	Difusa	valor p*	Contínua	Ritmada	Breve	valor p*
Percepção de qualidade do sono	70,0%	69,6%	50,0%		87,5%	52,4%		86,7%	54,5%		50,0%	85,7%	78,6%	
Boa				0,469			0,048			0,075				0,091
Ruim	20,0%	13,0%	50,0%		12,5%	23,8%		13,3%	22,7%		18,8%	14,3%	21,4%	
Muito ruim	10,0%	17,4%	0%		0%	23,8%		0%	22,7%		31,3%	0%	0%	
Dificuldade para mastigar														
Não	20,0%	26,1%	50,0%	0,514	43,8%	14,3%	0,046	40,0%	18,2%	0,258	6,3%	14,3%	57,1%	0,005
Sim	80,0%	73,9%	50,0%		56,3%	85,7%		60,0%	81,8%		93,8%	85,7%	42,9%	
Disfonia														
Não	40,0%	47,8%	75,0%	0,492	68,8%	33,3%	0,049	80,0%	27,3%	0,003	37,5%	28,6%	71,4%	0,089
Sim	60,0%	52,2%	25,0%		31,3%	66,7%		20,0%	72,7%		62,5%	71,4%	28,6%	
Disfagia														
Não	50,0%	34,8%	50,0%	0,658	43,8%	38,1%	0,749	53,3%	31,8%	0,307	43,8%	42,9%	35,7%	0,896
Sim	50,0%	65,2%	50,0%		56,3%	61,9%		46,7%	68,2%		56,3%	57,1%	64,3%	
Localização do câncer														
CCE Boca	60,0%	65,2%	25,0%	0,319	62,5%	57,1%	0,742	60,0%	59,1%	0,999	56,3%	85,7%	50,0%	0,274
CCE Orofaringe	40,0%	34,8%	75,0%		37,5%	42,9%		40,0%	40,9%		43,8%	14,3%	50,0%	

Variável	Qualidade da dor									Padrão temporal da dor				
	Latejante	Pontada / agulhada / fisgada / lacerante	Peso / aperto / queimação / ardência	valor p*	Superficial	Profunda	valor p*	Local	Difusa	valor p*	Contínua	Ritmada	Breve	valor p*
Característica clínica do tumor														
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	60,0%	95,7%	75,0%		87,5%	81,0%		86,7%	81,8%		75,0%	85,7%	92,9%	
Lesão expansiva ou ulcero-vegetativa pouco infiltrativa	40,0%	4,3%	25,0%	0,034	12,5%	19,0%	0,68	13,3%	18,2%	0,999	25,0%	14,3%	7,1%	0,411
Tumor primário ou recorrente														
Primário	80,0%	95,7%	75,0%		100,0%	81,0%		100,0%	81,8%		93,8%	85,7%	85,7%	
2º CA primário - CCE	20,0%	4,3%	25,0%	0,258	0%	19,0%	0,118		18,2%	0,131	6,3%	14,3%	14,3%	0,738
Grau da diferenciação do tumor na biopsia														
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	80,0%	65,2%	100,0%		56,3%	85,7%		73,3%	72,7%		75,0%	85,7%	64,3%	
III Pobremente diferenciado ou IV Indiferenciado	10,0%	17,4%	0%	0,657	18,8%	9,5%	0,111	13,3%	13,6%	0,999	18,8%	14,3%	7,1%	0,29
Não avaliado	10,0%	17,4%	0%		25,0%	4,8%		13,3%	13,6%		6,3%	0%	28,6%	
Invasão Linfovascular														
Ausente/Não identificado	20,0%	13,0%			6,3%	19,0%		13,3%	13,6%		12,5%	28,6%	7,1%	
Presente	10,0%	30,4%	75,0%	0,203	31,3%	28,6%	0,526	20,0%	36,4%	0,538	43,8%		28,6%	0,228
Não avaliado	70,0%	56,5%	25,0%		62,5%	52,4%		66,7%	50,0%		43,8%	71,4%	64,3%	

Variável	Qualidade da dor									Padrão temporal da dor				
	Latejante	Pontada / agulhada / fisgada / lacerante	Peso / aperto / queimação / ardência	valor p*	Superficial	Profunda	valor p*	Local	Difusa	valor p*	Contínua	Ritmada	Breve	valor p*
<i>Invasão Perineural</i>														
Ausente/Não identificado	10,0%	8,7%	0%		12,5%	4,8%		13,3%	4,5%		12,5%	0%	7,1%	
Presente	20,0%	34,8%	100,0%	0,091	31,3%	42,9%	0,601	33,3%	40,9%	0,61	43,8%	28,6%	35,7%	0,733
Não avaliado	70,0%	56,5%	0%		56,3%	52,4%		53,3%	54,5%		43,8%	71,4%	57,1%	
<i>Infiltrado inflamatório</i>														
Baixo	10,0%	8,7%			0%	14,3%		0%	13,6%		12,5%	14,3%		
Médio/Alto	30,0%	17,4%	25,0%	0,891	6,3%	33,3%	0,023	6,7%	31,8%	0,038	12,5%	42,9%	21,4%	0,302
Não avaliado	60,0%	73,9%	75,0%		93,8%	52,4%		93,3%	54,5%		75,0%	42,9%	78,6%	
<i>Necrose</i>														
Não	20,0%	17,4%	0%		0%	28,6%		0%	27,3%		25,0%	28,6%	0%	
Sim	20,0%	13,0%	0%	0,687	18,8%	9,5%	0,06	20,0%	9,1%	0,074	12,5%	14,3%	14,3%	0,343
Não avaliado	60,0%	69,6%	100,0%		81,3%	61,9%		80,0%	63,6%		62,5%	57,1%	85,7%	
<i>Hemorragia</i>														
Não	10,0%	26,1%	0%		18,8%	19,0%		20,0%	18,2%		25,0%	28,6%	7,1%	
Sim	30,0%	4,3%	0%	0,126	0%	19,0%	0,171	0%	18,2%	0,214	12,5%	14,3%	7,1%	0,598
Não avaliado	60,0%	69,6%	100,0%		81,3%	61,9%		80,0%	63,6%		62,5%	57,1%	85,7%	
<i>Comprometimento da margem cirúrgica</i>														
Comprometida	10,0%	8,7%	25,0%		18,8%	4,8%		20,0%	4,5%		6,3%	14,3%	14,3%	
Livre	10,0%	34,8%	25,0%	0,531	43,8%	14,3%	0,026	33,3%	22,7%	0,191	31,3%	28,6%	21,4%	0,931
Não Avaliado	80,0%	56,5%	50,0%		37,5%	81,0%		46,7%	72,7%		62,5%	57,1%	64,3%	

Variável	Qualidade da dor									Padrão temporal da dor				
	Latejante	Pontada / agulhada / físgada / lacerante	Peso / aperto / queimação / ardência	valor p*	Superficial	Profunda	valor p*	Local	Difusa	valor p*	Contínua	Ritmada	Breve	valor p*
<i>Estadiamento Clínico Inicial</i>														
ESTADIO II	0%	8,7%	0%		12,5%	0%		13,3%	0%		6,3%	0%	7,1%	
ESTADIO III	10,0%	34,8%	25,0%	0,604	31,3%	23,8%	0,302	20,0%	31,8%	0,281	25,0%	14,3%	35,7%	0,686
ESTADIO IVA	50,0%	30,4%	25,0%		25,0%	42,9%		40,0%	31,8%		25,0%	57,1%	35,7%	
ESTADIO IVB e IVC	40,0%	26,1%	50,0%		31,3%	33,3%		26,7%	36,4%		43,8%	28,6%	21,4%	

Nota: Dados apresentados em porcentagem (%). \*Teste Qui Quadrado.

Ainda, maior interferência da dor na vida diária foi associada à dor profunda, difusa, contínua ou ritmada, principalmente nos pacientes que relataram dificuldade de mastigar e disfonia (**Tabela 20**).

**Tabela 20 - Associação entre interferência da dor na vida diária e variáveis clínicas qualitativas**  
(Continua...)

	Interferência da dor na vida diária (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Qualidade da dor		
Latejante	10 (6,5 - 10)	0,219
Pontada/agulhada/fisgada/lacerante	8 (5 - 10)	
Peso/aperto/queimação/ardência	6,5 (5,3 - 9,3)	
Qualidade da dor		
Superficial	5,5 (2,3 - 8)	<b>0,000</b>
Profunda	10 (7,5 - 10)	
Qualidade da dor		
Local	6 (3 - 9)	<b>0,011</b>
Difusa	9,5 (7 - 10)	
Padrão temporal da dor		
Contínua	10 (9 - 10)	<b>0,000</b>
Ritmada	9 (7 - 10)	
Breve	5 (2 - 7,3)	
Percepção de qualidade do sono		
Boa	7 (5 - 10)	0,145
Ruim	8 (5 - 10)	
Muito ruim	10 (9 - 10)	
Dificuldade para mastigar		
Não	5 (2,8 - 5,5)	<b>0,000</b>
Sim	9 (7 - 10)	
Disfonia		
Não	5 (4,5- 7,5)	<b>0,000</b>
Sim	10 (8 - 10)	
Disfagia		
Não	9 (5 - 10)	0,436
Sim	8 (6,5 - 10)	

(Continuação)

	Interferência da dor na vida diária (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Localização do tumor		
CCE Boca	9 (5 - 10)	0,799
CCE Orofaringe	8 (5 - 10)	
Características clínicas do tumor		
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	8 (5 - 10)	0,526
Lesão expansiva ou ulcero-vegetativa pouco infiltrativa	9 (6,5 - 10)	
Tumor primário ou recorrente		
Primário	8 (5 - 10)	0,88
Reincidente	7,5 (5 - 10)	
Grau da diferenciação do tumor na biopsia		
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	8 (5 - 10)	0,784
III Pobremente Diferenciado ou IV Indiferenciado	9 (4,5 - 9,5)	
Não avaliado	8 (2,5 - 9,5)	
Invasão Linfovascular		
Ausente/Não identificado	9 (6 - 10)	0,791
Presente	9 (6 - 10)	
Não avaliado	8 (5 - 10)	
Invasão Perineural		
Ausente/Não identificado	9**	0,871
Presente	8,5 (5,8 - 10)	
Não avaliado	8 (5 - 10)	
Infiltrado inflamatório		
Baixo	9**	0,817
Médio/Alto	6 (5 - 10)	
Não avaliado	8,5 (5 - 10)	
Necrose		
Não	10 (6,5 - 10)	0,159
Sim	10 (5,5 - 10)	
Não avaliado	7,5 (5 - 9,3)	



(Continuação)

	Interferência da dor na vida diária (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Hemorragia		
Não	9 (5 - 10)	
Sim	10 (10 - 10)	0,052
Não avaliado	7,5 (5 - 9,3)	
Comprometimento da margem cirúrgica		
Comprometida	5,5 (3,5 - 6,8)	
Livre	8 (4,3 - 10)	0,116
Não Avaliado	9 (7 - 10)	
Estadiamento Clínico Inicial		
ESTADIO II	7**	
ESTADIO III	6 (4,3 - 9,3)	
ESTADIO IVA	9 (6 - 10)	0,393
ESTADIO IVB e IVC	8,5 (6,3 - 10)	

Nota: Dados apresentados em mediana e quartis (Q1-Q3). \*Para duas variáveis, aplicou-se o teste de Mann Whitney. Para mais variáveis, aplicou-se o Kruskal Wallis com pós teste de Bonferroni. \*\*Sem dados suficientes para cálculo dos quartis.

Em relação à classificação da dor através do questionário LANSS, os dados da **Tabela 21** apontam que os indivíduos com provável DN apresentaram maior dificuldade para mastigar e disfonia.

**Tabela 21 - Associação entre classificação da dor e variáveis clínicas qualitativas**

(Continua...)

Variáveis	Classificação dor LANSS		
	Improvável DN	Provável DN	valor p*
Percepção de qualidade do sono			
Boa	62,5%	69,0%	0,884
Ruim	25,0%	17,2%	
Muito ruim	12,5%	14%	
Dificuldade para mastigar			
Não	62,5%	17,2%	0,021
Sim	37,5%	82,8%	

(Continuação)

Variáveis	Classificação dor LANSS		
	Improvável DN	Provável DN	valor p*
Disfonia			
Não	87,5%	37,9%	0,019
Sim	12,5%	62,1%	
Disfagia			
Não	62,5%	34,5%	0,228
Sim	37,5%	65,5%	
Localização do câncer			
CCE Boca	75,0%	55,2%	0,431
CCE Orofaringe	25,0%	44,8%	
Característica clínica do tumor			
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	87,5%	82,8%	0,999
Lesão expansiva ou ulcero-vegetativa pouco infiltrativa	12,5%	17,2%	
Tumor primário ou recorrente			
Primário	87,5%	89,7%	0,999
Reincidente	12,5%	10,3%	
Grau da diferenciação do tumor na biopsia			
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	87,5%	69,0%	0,431
III Pobremente Diferenciado ou IV Indiferenciado	12,5%	14%	
Não avaliado	0,0%	17%	
Invasão Linfovascular			
Ausente/Não identificado	0,0%	17,2%	0,129
Presente	12,5%	34,5%	
Não avaliado	87,5%	48,3%	
Invasão Perineural			
Ausente/Não identificado	0,0%	10%	0,097
Presente	12,5%	44,8%	
Não avaliado	87,5%	45%	

(Continuação)

Variáveis	Classificação dor LANSS		
	Improvável DN	Provável DN	valor p*
Infiltrado inflamatório			
Baixo	0,0%	10,3%	0,349
Médio/Alto	37,5%	17,2%	
Não avaliado	62,5%	72,4%	
Necrose			
Não	25,0%	13,8%	0,748
Sim	12,5%	13,8%	
Não avaliado	62,5%	72,4%	
Hemorragia			
Não	12,5%	20,7%	0,331
Sim	25,0%	6,9%	
Não avaliado	62,5%	72,4%	
Comprometimento da margem cirúrgica			
Comprometida	25,0%	6,9%	0,191
Livre	37,5%	24,1%	
Não Avaliado	37,5%	69,0%	
Estadiamento Clínico Inicial			
ESTADIO II	0%	6,9%	0,71
ESTADIO III	25,0%	27,6%	
ESTADIO IVA	50,0%	31,0%	
ESTADIO IVB e IVC	25,0%	34,5%	

Nota: Dados apresentados em porcentagem (%). \*Teste Qui Quadrado.

Na **Tabela 22**, é possível observar que pacientes com disfonia apresentam pior QV. No entanto, quando relacionamos o instrumento OHIP-14 com o estágio do paciente com CCE oral, foi observado que pacientes no estágio II apresentam melhor QV em relação aos estágios mais avançados (**Tabela 22**).

Tabela 22 - Associação entre qualidade de vida e variáveis clínicas quantitativas

(Continua...)

Variáveis	Qualidade de vida OHIP (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Percepção de qualidade do sono		
Boa	35 (16,5 - 45)	0,509
Ruim	33 (27 - 46)	
Muito ruim	43 (34 - 47)	
Dificuldade para mastigar		
Não	27 (15,5 - 42,8)	0,090
Sim	41 (27 - 46)	
Disfonia		
Não	25 (15,5 - 35,3)	0,000
Sim	44 (35 - 47)	
Disfagia		
Não	34 (17 - 43)	0,361
Sim	40 (22,8 - 47)	
Localização do tumor		
CCE Boca	33,5 (16,8 - 44)	0,307
CCE Orofaringe	42 (27 - 46)	
Características clínicas do tumor		
Lesão nodular ou ulcerativa infiltrativa	34 (23 - 45)	0,68
Lesão expansiva ou ulcero-vegetativa pouco infiltrativa	40 (16 - 48,5)	
Tumor primário ou recorrente		
Primário	39 (21 - 46)	0,714
2º CA primário - CCE	30 (27,3 - 41,8)	
Grau da diferenciação do tumor na biopsia		
I Bem diferenciado ou II Moderadamente diferenciado	33 (23 - 44)	0,279
III Pobremente Diferenciado ou IV Indiferenciado	46 (29 - 52)	
Não avaliado	41 (12 - 44,5)	
Invasão Linfovascular		
Ausente/Não identificado	39 (20,5 - 49,5)	0,426
Presente	42 (33 - 47)	
Não avaliado	32 (19,5 - 45)	

(Continuação)

Variáveis	Qualidade de vida OHIP (Mediana (Q1 - Q3))	valor p*
Invasão Perineural		
Ausente/Não identificado	17**	
Presente	36,5 (25,3- 46,3)	0,798
Não avaliado	38 (24 - 45)	
Infiltrado inflamatório		
Baixo	46**	
Médio/Alto	35,5 (27,3 - 47)	0,388
Não avaliado	33,5 (16,8 - 45)	
Necrose		
Não	40 (27 - 45,5)	
Sim	32 (19,5 - 48)	0,894
Não avaliado	34,5 (19 - 45,3)	
Hemorragia		
Não	27 (22 - 45)	
Sim	44 (34,3 - 47)	0,504
Não avaliado	34,5 (19 - 45,3)	
Comprometimento da margem cirúrgica		
Comprometida	24,5 (13 - 37,5)	
Livre	34 (16,3 - 47,3)	0,257
Não Avaliado	41 (27 - 46)	
Estadiamento Clínico Inicial		
ESTADIO II	10**	
ESTADIO III	42 (25,8 - 46,3)	0,048
ESTADIO IVA	32 (21,5 - 39)	
ESTADIO IVB e IVC	43 (34,5 - 47,5)	

Notas: Dados apresentados em mediana e quartis (Q1-Q3). Para duas variáveis, aplicou-se o teste de Mann Whitney. Para mais variáveis, aplicou-se o Kruskal Wallis com pós teste de Bonferroni. \*\*Sem dados suficientes para cálculo dos quartis.

## 5. DISCUSSÃO

Com relação aos dados sociodemográficos, foram recrutados 37 pacientes durante os anos de 2020 e 2021, no ambulatório de Cabeça e Pescoço do Hospital Luxemburgo-IMP/Belo Horizonte/MG, sendo que 68,1% residiam em BH e RMBH (35,1% e 32,4%, respectivamente), sendo o restante proveniente de outras regiões do estado de MG e ou de outros estados do Brasil.

A incidência de CCE oral foi maior em homens de meia idade com a doença em estadios mais avançados. Esses dados corroboram com estudo realizado no Hospital do Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo/SP, no período de 2010 a 2015, que avaliou 12.099 pacientes diagnosticados com CCE oral, com prevalência maior em homens de meia idade, diagnosticados com a doença em estadios mais avançados (III-IV) (LOUREDO et al., 2022).

Em se tratando das características da população, o presente estudo também se assemelha a um estudo observacional retrospectivo realizado no Rio Grande do Sul que analisou prontuários hospitalares a fim de investigar o perfil epidemiológico e a sobrevida de pacientes diagnosticados com CCE da cavidade oral. Os autores identificaram que a maioria dos pacientes era composta por homens, brancos e com faixa etária entre 51 e 60 anos de idade (HENRIQUE, 2021). Como observado aqui, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (67,6%), com idade média de  $62,1 \pm 9,78$  anos, diagnosticados com CCE oral em estadios mais avançados, como estadio IV (67,5%).

Kuze *et al.* (2021) demonstrou que 84,7% dos pacientes com CCE oral tinham o hábito de se expor ao álcool e ao tabaco concomitantemente. Já Hemashee, Selvarasu e Chaudhary (2020), que também investigou a prevalência do CCE da cavidade oral em relação à idade, mostraram que houve um acometimento maior em homens de meia idade com hábito intenso de fumar e ingerir bebida alcoólica de maneira regular. Um modelo de previsão de risco para o desenvolvimento do CCE de cabeça e pescoço realizado na população dos Estados Unidos da América (EUA) através do banco de dados internacional de epidemiologia de câncer de cabeça e pescoço, conhecido como *International Head and Neck Cancer Epidemiology* (INHANCE), demonstrou que, com base no perfil e nos fatores de risco, a maior incidência de CCE em cabeça e pescoço ocorre em homens maiores de 60 anos, etnia branca, com hábito de fumar 20 cigarros por dia concomitante ao consumo diário de bebidas alcoólicas por mais de 20

anos, escolaridade até ensino médio e histórico familiar de câncer de cabeça e pescoço. No entanto, quando associou-se o consumo de álcool e de tabaco, a maior ocorrência do CCE foi na região da cavidade oral e orofaringe (LEE et al., 2020). Quando se compara com os dados obtidos com os pacientes do IMP, também pode-se observar uma alta frequência no consumo de tabaco (75,2%) e álcool (71,4%), ambos com exposição por mais de 20 anos, sendo que a maioria dos pacientes relataram ter o hábito de consumir álcool e tabaco concomitante.

A OMS afirma que um terço da população mundial é fumante. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 25% de indivíduos maiores de 15 anos relatam possuir esse hábito no Brasil. Mesmo com as campanhas antitabagismo, ainda há muitos fumantes e com histórico de início precoce. A população desse estudo apresentou consumo médio de  $32,7 \pm 17,7$  cigarros por dia e o tempo médio de exposição ao tabaco foi de  $38,9 \pm 9,1$  anos, semelhante ao encontrado na literatura.

O uso crônico de álcool pode levar ao desenvolvimento de CCE por vários mecanismos, incluindo mutações no DNA, geração de metabólitos reativos de oxigênio relacionados ao etanol e interferência no mecanismo de reparo do DNA (FAROOQ; BUGSHAN, 2020). Com relação ao consumo de álcool na amostra deste estudo, 27% responderam que havia cessado o hábito de ingerir bebida alcoólica, 21,6% relataram nunca ter consumido álcool e 51,4% era etilista. O tempo médio de exposição ao álcool foi de  $33,1 \pm 14,5$  anos e, dentre os etilistas e os ex-etilistas, 89,5% foram classificados como bebedores excessivos, ou seja, ingeriam bebida alcoólica muito além do aceitável pela OMS, expondo-se ao risco de desenvolver doenças relacionadas ao álcool. Estudos mostraram que quase 2 bilhões de adultos consomem bebidas alcoólicas regularmente, com um consumo médio diário de 13 g de etanol (entre um e dois drinques por dia), o que leva ao aumento de acetaldeído na cavidade oral, responsável pelo efeito carcinogênico do etanol, devido aos seus múltiplos efeitos mutagênicos no DNA (HENRIQUE, 2021; JOHNSON et al., 2011).

O tabagismo causa alteração na mucosa oral e suprime a imunidade, principalmente os genes supressores de tumor (p53 e PTEN45), causando instabilidade genômica e favorecendo a replicação desordenada de células defeituosas (FAROOQ; BUGSHAN, 2020). O consumo de álcool concomitante aos agentes tóxicos da fumaça do tabaco torna o epitélio oral mais vulnerável às alterações epigenéticas, aumentando o risco de desenvolvimento de CCE. Para Kuze *et al.* (2021), o impacto da associação

do consumo de álcool com o tabaco diminui a sobrevida devido ao comprometimento sistêmico, sobretudo quando o diagnóstico é realizado em estadios tardios ou quando há em progressão da doença, associados ao avanço da idade. Ademais, o local de maior prevalência é a língua e assoalho de boca. Este presente estudo corrobora os achados de Kuze *et al.* (2021), uma vez que a maioria da população do IMP eram homens de meia idade, fumantes (59,50%) e etilistas (51,40%), além de que a maior incidência do CCE foi na cavidade oral (59,5%). Apesar de ter-se observado que apenas 16,2% haviam cessado o hábito de fumar e 27% relatou ser ex-etilista, o tempo de exposição mostrou ser acima de 20 anos. Ainda foi identificado que poucos pacientes praticavam hábitos saudáveis como, por exemplo, a prática de atividade física, mencionada por apenas 8 pacientes (21,6%).

Outros fatores que tornam as lesões na cavidade oral como potencialmente malignas estão relacionadas à má saúde oral e a hábitos de vida, como mascar fumo, devido ao íntimo contato com mucosa oral a potenciais carcinógenos (BJERKLI *et al.*, 2020; FAROOQ; BUGSHAN, 2020). Embora alguns estudos visem identificar a prevalência do desenvolvimento de câncer na cavidade oral em paciente não fumantes e sem histórico de consumo de bebida alcoólica, o desenvolvimento do câncer também pode estar associado a uma predisposição genética e a um fenótipo mais agressivo da doença com pior prognóstico (UDDIN *et al.*, 2022).

Com relação a outros fatores sinérgicos para o desenvolvimento de CCE, os pacientes desta amostra, em sua maioria, expunham-se ao sol por mais de 2h consecutivas por dia (51,4%) e 32,4% relatou permanecer ao sol por menos de 1h por dia, além disso, 89,2% relataram não ter o hábito de usar filtro solar. A exposição prolongada à luz solar ultravioleta representa um risco importante para o desenvolvimento de CCE principalmente em lábio de pessoas de pele clara (FREITAS., 2022). No entanto, o câncer, em grande parte, pode ser uma doença evitável e estudos mostram que mais de dois terços das mortes por câncer poderiam ser evitadas por meio da modificação do estilo de vida, detecção precoce e tratamento eficaz (KUMAR *et al.*, 2021; RIVERA, 2015).

Em função disso, os profissionais de saúde, principalmente os odontólogos, devem orientar os pacientes quanto aos riscos de desenvolver CCE, principalmente, indivíduos de meia idade ou mais, sobretudo se há consumo intenso de tabaco e álcool. Felizmente, os cânceres de cabeça e pescoço tem diminuído gradualmente em todo o mundo, em parte, devido à diminuição do consumo do tabaco. Por outro lado, casos



de câncer orofaríngeo associado ao papilomavírus humano (HPV), induzidos principalmente pelo HPV tipo 16 (HPVp16+) estão aumentando, e a incidência é predominante em adultos jovens (BELCASTRO et al., 2021; CHOW, 2020).

Com relação ao sono, a média de horas de sono/noite foi 6 horas, no entanto, a qualidade do sono foi percebida como boa pela maioria dos participantes (67,6%). A privação do sono foi percebida por alguns pacientes e estimada em aproximadamente 2h de deficiência de sono. Quando se associou qualidade da dor e variáveis clínicas qualitativas, os indivíduos que apresentaram deficiência de sono por noite sentiram mais dor e pior QV. Estudos tem apontado que a relação de sono e dor apresenta mecanismo bidirecional em que mudanças no padrão de sono podem alterar a resposta à dor, além de aumentar a sensibilidade dolorosa. O sono também impacta na piora da QV e traz agravos para os pacientes portadores do CCE de mucosa oral.

O CCE de cabeça e pescoço é uma neoplasia agressiva, com alto índice de metástase e óbito e poucos estudos descrevem os impactos do câncer de cabeça e pescoço na QV. Ainda que o tamanho da lesão, a localização e a agressividade do tumor possam impactar nas atividades diárias, a maioria dos estudos relacionam QV aos efeitos colaterais do tratamento oncológico (KAPUUR, NEHARIKA; SINGLA, NISHU; KUDVA., ADARSH; JOHN, 2021; KUMAR et al., 2021). Dessa forma, acredita-se que estudo seja pioneiro na avaliação da QV em pacientes previamente diagnósticos ou virgens tratamento. Todavia, Kapur *et al.* (2021) demonstraram que doenças potencialmente malignas prejudicam o bem-estar físico, funcional e psicológico dos pacientes, além de impactar nas atividades diárias. No presente estudo, os pacientes portadores de CCE virgens de tratamento apresentaram prejuízo significativo nas funções orais ( $p = < 0,005$ ) e, conseqüentemente, impacto importante na saúde global e na QV.

Neste estudo, foram investigados os dados clínicos gerais e os principais sintomas dos participantes com diagnóstico de CCE. A dor esteve presente em 100% dos pacientes nos últimos 30 dias, além do comprometimento de funções, como dificuldade para mastigar, deglutir e falar. A dor é um importante sintoma, pois está presente na maioria dos pacientes com câncer de boca, que costumam experimentar dor intensa durante o curso da doença (KHAWAJA; JAMSHED; HUSSAIN, 2021). Estudos que visam investigar a dor do câncer aponta alta prevalência de dor nos pacientes portadores de neoplasias, no entanto, pacientes portadores de CCE de mucosa oral apresentam dor orofacial, além de mucosite oral, xerostomia, neuropatia

orofacial e disfunção temporomandibular. Essas condições causam impacto relevante na QV devido ao maior prejuízo da função oral, incluindo comer, beber e falar (EPSTEIN; MIASKOWSKI, 2019).

Com relação aos aspectos clínicos da dor, neste estudo, observou-se que alguns pacientes sentiram dor em mais de um local, no entanto, 81,1% apontaram dor em apenas um local, sendo a língua (ventre da língua, 35,1%) a principal localização. Com relação aos aspectos quantitativos da dor, a intensidade da dor no momento da entrevista foi classificada como moderada ( $5,9 \pm 2,69$ ) e a avaliação multidimensional pelo MPQ foi relevante ( $32,3 \pm 13,63$  pontos). Semelhante aos presentes resultados, um estudo retrospectivo, abrangendo o período de 2015 a 2019, analisou as características clínicas e os aspectos histopatológicas do CCE de mucosa oral associado a dor em pacientes virgens de tratamento. A dor esteve atribuída ao câncer oral, sendo que a maioria dos pacientes apresentaram dor no local do tumor de intensidade moderada e padrão temporal intermitente. Os autores também observaram que a dor estava presente quando o câncer estava no estágio II ou superior e quando havia envolvimento linfonodal, profundidade de invasão acima de 5 mm e lesões ulcero-infiltrativas e com aspecto hemorrágico. Além disso, a dor interferiu negativamente com as funções orais, e revelaram que a dor era pior quando o paciente era tabagista (KHAWAJA; JAMSHED; HUSSAIN, 2021). Corroborando nossos dados, um estudo realizado por Hechler *et al.* (2020) avaliou 128 pacientes com CCE e demonstrou que a dor está relacionada à invasão perineural e ao avanço do estadiamento.

A literatura também demonstra que a ocorrência de dor é maior nos pacientes com CCE de cabeça e pescoço quando há o acometimento da cavidade oral. Além disso, a dor causa impacto negativo no estado emocional dos pacientes, possui efeito debilitante na função física e gera prejuízos na QV global dos pacientes oncológico (KHAWAJA; JAMSHED; HUSSAIN, 2021). Apesar dos fatores associados à ocorrência de dor nos pacientes portadores de CCE oral não serem bem descritos, muitos estudos demonstraram que a intensidade da dor e a funcionalidade física estão associadas e, por isso, a importância de incluir instrumentos que investiguem as funções de modo geral, além de adotar medidas para proporcionar melhor QV, melhor resposta ao tratamento e redução do sofrimento (KUMAR *et al.*, 2021). No presente estudo, foi observada uma correlação importante entre intensidade da dor, prejuízo das funções orais, como disfonia e disfagia, e pior QV.

Com relação à característica da dor, os presentes resultados demonstram que a dor superficial e local não estão relacionadas às características inflamatórias no tumor; entretanto, foi observada uma relação entre a intensidade e a localização da dor ao prejuízo nas funções orais e à pior QV. A intensidade da dor pode relacionar-se ao tamanho do tumor, à DOI e às características do tumor (BELCASTRO et al., 2021). Um estudo retrospectivo em humanos associou metástases de linfonodos cervicais e as características clínicas e patológicas das peças cirúrgicas. O aumento do tamanho do tumor foi associado a dor mais intensa (NAIK et al., 2021).

Considerando que a dor é um sintoma muito frequente e importante nos pacientes portadores de CCE, há a necessidade de definir os mecanismos pelos quais a dor e o câncer se integram para que, assim, possa existir o adequado manejo da dor associado ao câncer. A etiologia da dor no câncer é multifatorial e está relacionada às alterações celulares, teciduais e sistêmicas que ocorrem durante a carcinogênese, além da extensão do tumor, ulceração, inflamação e invasão (HECHLER et al., 2020). Dentre os pacientes do IMP, 78,4% apresentaram dor com comportamento neuropático. Nos indivíduos que apresentam tumor infiltrante, a dor pode apresentar componentes neuropáticos e se relaciona com o avanço da doença. A natureza invasiva do tumor pode comprometer mais intensamente os tecidos subjacentes, levando à dor com qualidade mais desfavorável (HECHLER et al., 2020). Além disso, a região de cabeça e pescoço é bastante inervada, sobretudo a cavidade oral, e, por isso, a dor pode ser primária devido à compressão de estruturas neurais ou à infiltração direta de células neoplásicas no nervo (invasão perineural). A DOI e a invasão perineural já foram associadas à dor neuropática (NAIK et al., 2021), mas esse tipo de dor também pode ser secundária às alterações no ambiente perineural devido à inflamação provocada pela lesão neoplásica capaz de alterar o pH do meio e atrair citocinas inflamatórias (NAIK et al., 2021; SALWEY et al., 2020). Nesse sentido, a dor do câncer é frequentemente associada à neuroinflamação, principalmente, à sinalização de IL-1 (HEUSSNER et al., 2021). A persistência da ativação da resposta imunológica pode levar à cronificação da dor e prejudicar a QV, além de agravar distúrbios de deglutição subjacentes à dificuldade de alimentação (DE MELO et al., 2019a; SALWEY et al., 2020).

Dubeykovskaya *et al.* (2022) identificaram a existência de vesículas extracelulares (exossomos), liberadas pelas células cancerosas, com mediadores inflamatórios capazes de sensibilizar as fibras sensoriais nociceptoras aferentes

primárias, incluindo as fibras A e fibras C não mielinizadas, no microambiente tumoral, além da ativação de terminações nervosas livres de alto limiar por estímulos mecânicos, térmicos e químicos (DUBEYKOVSKAYA et al., 2022; SALVO et al., 2020). Esse tipo de dor nociceptiva é proporcional à intensidade dos estímulos e, em geral, está reservada ao local da lesão e melhora após a ressecção, justificando a diminuição da ativação de vias periféricas como mecanismo fisiopatológico importante (BELCASTRO et al., 2021).

Com relação aos dados qualitativos da dor, as descrições mais prevalentes no presente estudo foram a dor em pontada/agulhada e a dor latejante (45,9% e 27%, respectivamente), e a percepção de dor mais descrita foi a difusa (59,5%), o que nos permite supor que essas características estão associadas ao envolvimento de estruturas adjacentes ao tumor e a tecidos mais profundos. Pacientes que apresentam invasão perineural relatam dor em pontada, espontânea e alodinia da função oral impulsionada pela lesão no nervo e sensibilização de nociceptores (SALVO et al., 2020). Poucos estudos associam os sintomas neuropáticos e nociceptivos da dor no câncer, mas há uma prevalência maior dos pacientes com dor nociceptiva atribuírem palavras mais intensas de característica sensorial para descrever a qualidade da dor em relação aos pacientes com dor neuropática. A justificativa seria pelo fato de que a dor do câncer produz uma percepção de valor alto na dimensão sensorial e pode ser intensificada pelo medo da doença (MYSTAKIDOU et al., 2007). Faz-se necessário mais estudos para caracterizar a dor caracterizar a fim de permitir o estabelecimento de diretrizes clínicas de manejo do paciente e a identificação de pacientes vulneráveis à dor, favorecendo melhores desfechos.

Corroborando a presença da dor e a interferência na vida diária, foi observado que a presença da dor interfere na vida diária, gerando impacto negativo principalmente nas funções de mastigação (73%), deglutição (59,5%) e fala (51,4%). Ademais, a dor foi o principal sintoma nos pacientes portadores de CCE e apresentou alto impacto na vida diária, com média de 8 pontos na escala de 0 a 10. No entanto, o presente estudo não avaliou indivíduos saudáveis e, portanto, não é possível postular que a doença CCE seja o único fator que impacta a QV. Contudo, a localização do tumor, o acometimento de estruturas adjacentes e a dor são os principais motivos para procura pelo atendimento médico e, nesses pacientes, a dor está normalmente relacionada ao avanço da doença e à probabilidade de invasão perineural (BELCASTRO et al., 2021). Dentre os 34 pacientes que relataram dor moderada, todos

apresentaram alta interferência da dor na vida diária. A saúde oral é também um determinante para a QV, assim como o prejuízo das funções orais. Há um consenso na literatura que pacientes com câncer de cabeça e pescoço que expressam um alto escore no instrumento OHIP-14 apresentam pior QV relacionada à saúde oral e a presença de dor aumenta a incapacidade física e limitação funcional, fatores estes que afetam a vida diária (DE MELO et al., 2019a). Neste estudo, houve associação entre pior QV e maior intensidade de dor (medida pela EVA), tanto no momento quanto nos últimos 30 dias. Além disso, observamos que a dor profunda apresentou maior interferência na vida diária, menor QV e prejuízo na função mastigatória e deglutição. A dor difusa, por sua vez, relacionou-se ao prejuízo na fala e à pior QV. As características de dor crônica como profunda, difusa, contínua e ritmada interferem na vida diária e diminuem a QV. Esse dado é importante para uma medicina personalizada, uma vez que a dor pode interferir no progresso do tratamento oncológico.

A fim de investigar a associação entre aspectos clínicos e patológicos à dor orofacial, as análises mostraram que a dificuldade de mastigar e falar foram as principais queixas. Além disso, o estudo também encontrou associação entre a intensidade da dor, principalmente na percepção de dor profunda, difusa e contínua ou ritmada no último mês e outras variáveis, como disfonia e disfagia. Corroborando esses dados, um estudo avaliou a QV de pacientes com câncer de boca durante o tratamento e aspectos físicos, psicológicos e sociais relacionados à doença (ARUNKUMAR; KOUL, 2021). Os principais resultados indicaram que a intensidade da dor medida também está associada à dificuldade para mastigar. Além disso, foi observada uma associação entre a intensidade da dor no último mês e a presença de disfonia com a localização do tumor; no entanto, o estudo mostrou que a maioria dos pacientes relatou problemas emocionais, como ansiedade e depressão (ARUNKUMAR; KOUL, 2021). Portanto, pode-se concluir que a presença da dor intensa impacta nas funções orais, piorando a QV dos pacientes portadores de CCE oral. Sabe-se que a intensidade da dor e o prejuízo das funções orais podem piorar durante o tratamento ou como seqüela do mesmo (DAVUDOV et al., 2020). Com base nesses dados, é possível evidenciar que o câncer de boca e seu tratamento apresentam grande impacto na QV dos pacientes, principalmente em relação à função oral e saúde mental. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde considerem esses aspectos para que melhorias de QV possam ser priorizadas, com potenciais repercussões numa melhor resposta ao tratamento. Além disso, identificar aspectos que possam impactar a QV do paciente que irá receber

o tratamento oncológico é importante para diminuir internações oriundas de intercorrências durante e após o tratamento, além de prever a resposta ao tratamento e a identificação de preditores à sensibilidade ao tratamento afim de evitar readmissões por recidiva da doença (THIAGARAJAN et al., 2020b).

Neste estudo, observou-se prevalência maior de CCE em cavidade oral (56,8%), seguida da região de orofaringe (43,2%). Esses dados corroboram com estudo realizado no hospital do câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo/SP, no período de 2010 a 2015, que avaliou 12.099 pacientes diagnosticados com CCE na cavidade oral e orofaringe e observaram maior prevalência de CCE da cavidade oral (71,8%) em relação à orofaringe (66,3%) (LOUREDO et al., 2022). O local anatômico mais prevalente foram o assoalho de boca e a língua (24,3% e 21,6%, respectivamente), assim como observado anteriormente (HENRIQUE, 2021).

O diagnóstico de CCE de mucosa oral é confirmado pela biópsia (FAROOQ; BUGSHAN, 2020) e o grau histológico também pode ser um indicador prognóstico. No presente estudo, 67,6% corresponderam ao grau histológico modernamente diferenciado (grau II), porém não encontramos relação desse aspecto com a sobrevida. Apesar de ser pouco explorado na literatura, um estudo que avaliou 162 pacientes diagnosticados com CCE oral observou que o grau histológico apresentou correlação com a taxa de recorrência, invasão perineural, invasão vascular, margens cirúrgicas e sobrevida geral, sendo a taxa de sobrevida geral maior em pacientes com tumores bem diferenciados (CARP et al., 2022).

Nesse estudo, um pouco mais da metade da quantidade dos pacientes foram submetidos ao tratamento de adjuvância. Outros estudos também observaram que o tratamento de primeira escolha é a cirurgia, seguida da radioterapia ou a combinação de quimioradioterapia (JOHNSON, Daniel E *et al.*, 2020). No entanto, quando a ressecção cirúrgica não se faz possível, muitas vezes pela extensão do tumor e aproximação de estruturas nobres que podem ter impacto na QV, utiliza-se das terapias de radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT) para substituir a cirurgia como tratamento curativo ou para facilitar a cirurgia como terapia neoadjuvante, corroborando com o presente estudo (ALZHRANI et al., 2020). Como exposto, o tratamento é indicado de acordo com o quadro clínico do paciente, nível de estadiamento clínico, extensão do tumor, possibilidade de complicações clínicas, suspeita de linfonodos metastáticos e avaliação de metástase à distância, através de palpação e exames de imagem (FAROOQ; BUGSHAN, 2020). Deste modo, o paciente será eleito para cirurgia de

ressecção do tumor primário e consequente obtenção da peça cirúrgica, seguido da remoção de linfonodos cervicais (CAO et al., 2019). A peça cirúrgica e os linfonodos devem ser analisados por um patologista para classificação patológica (pTNM). Assim, é realizado o estadiamento patológico. No entanto, nem sempre é possível garantir que todo o tumor foi removido dentro da margem de segurança e, muitas vezes, devido à localização do mesmo na região de cabeça e pescoço e à presença de estruturas nobres adjacentes à lesão, não é possível a remoção completa do tumor, tornando o laudo muitas vezes inconclusivo (LEE, Dong-Hyun *et al.*, 2022). Quando foi avaliado o comprometimento da margem cirúrgica, o presente estudo também se deparou com esse desafio, e 33,3% dos pacientes não tiveram esse aspecto avaliado, sendo que 50% apresentaram margens livres. Já com relação à profundidade de invasão (DOI), 41,7% das biópsias não foram avaliadas, 33,3% apresentaram profundidade de invasão menor que 2cm e 25% apresentaram mais que 2cm de profundidade de invasão. Este dado é importante para o planejamento do tratamento, pois quando a ressecção cirúrgica é extensa ou quando o tumor estiver localmente avançado com profundidade de invasão do tumor no estroma, próximo aos vasos, sugere-se RT de adjuvância preventiva (ALZHRANI et al., 2020).

Avaliar as características histopatológicas do tumor como relação tumor/estroma, tipos de células imunes, necrose tumoral e a identificação de grupos de células neoplásica que se desprenderam do tumor e invadem o estroma são características relevantes para caracterizar a agressividade do tumor (CARUNTU et al., 2021). Mais estudos são necessários para padronizar a análise de profundidade de invasão, uma vez que esta classificação relaciona com a previsibilidade de comprometimento de linfonodo e estadiamento clínico, além de auxiliar no planejamento terapêutico afim de evitar tratamento inadequado e o risco de metástase regional (LONGO et al., 2021). Um estudo realizado em 2011 avaliou 42 pacientes com câncer oral que apresentavam doença localmente avançada (T3 e T4) e mostrou que a taxa de sobrevida livre de progressão em 2 anos e controle da recidiva local foram superiores em pacientes que realizaram cirurgia como tratamento eleito e RT adjuvante, em comparação com os pacientes que receberam quimiorradioterapia (82% vs 56%,  $p = 0,03$ , e 91% vs 64 %,  $p < 0,001$ , respectivamente) (ALZHRANI et al., 2020). Além disso, Thiagarajan; Dhar; *et al.* (2020) realizaram um estudo retrospectivo de pacientes com estadiamento clínico cT4a e cT4b (qualquer N, M0) divididos em 2 grupos: aqueles que foram submetidos à cirurgia e quimioterapia adjuvante e os que

receberam quimioterapia neoadjuvante. A indicação de quimioterapia neoadjuvante em CCE oral em estadio avançado cT4b foi eficaz na redução da lesão, enquanto que a cirurgia adjuvante para pacientes cT4a apresentou melhores resultados quanto à QV durante o tratamento, minimizou a ocorrência de micro metástases e, portanto, melhorou os resultados do tratamento (THIAGARAJAN et al., 2020a). A maioria dos pacientes são diagnosticados com a doença em estadios mais avançados (tumores T3/T4, N2/3 (AJCC, sétima e oitava edições), como visto aqui, em que mais de 70% estão nos estadios III ou IV.

Bugshan e Farooq (2020) definem a metástase em dois tipos: metástase regional e metástase à distância. O termo metástase regional corresponde à metástase de linfonodos regionais. Aqui, dentre os 37 pacientes analisados, o comprometimento linfonodal esteve presente em 43,2%, o que está de acordo com o alto índice de metástase regional, com 21,6% com comprometimento de linfonodos cervicais, sendo que no subgrupo IVb, 8,1% apresentaram comprometimento de linfonodo regional do tipo N3 e N3a. A metástase regional ocorre em cerca de até 30% dos casos no momento do diagnóstico. E cerca de 49% dos pacientes apresentam linfonodos cervicais comprometidos sem lesões na cavidade oral (ALZHRANI et al., 2020). Mais recentemente, o TNM 8ª ed. considera a avaliação do extravasamento extranodal de células tumorais e a profundidade de invasão das células tumorais no estroma fatores associados à diminuição do tempo de sobrevida dos pacientes (GANGOPADHYAY et al., 2021).

Além disso, os pacientes que apresentaram comprometimento de linfonodos cervicais apresentaram menor sobrevida, enfatizando que o desfecho N1 é importante para determinar o tratamento, uma vez que esses pacientes podem ter progressão da doença e evoluírem ao óbito mais rápido. Corroborando os dados obtidos neste trabalho, a classificação inadequada do grau de comprometimento linfonodal é um fator para pior resposta ao tratamento, recidiva local, metástase à distância e óbito (MOONEY et al., 2021). Estudos mostram que a presença de metástases de linfonodo, principalmente quando há extravasamento extra capsular, é o principal determinante para o pior prognóstico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (TREVISANI et al., 2022). Tirelli *et al.* (2022) analisaram a incidência de metástase nos linfonodos cervicais nível I (submandibular), e associariam o acometimento desses linfonodos à presença do CCE de mucosa oral, principalmente quando há o envolvimento do assoalho bucal. No entanto, afim de evitar metástase oculta e a recidiva local sugere-



se realizar esvaziamento cervical nos pacientes como medida de melhor sobrevida (CHOW, 2020; TIRELLI et al., 2022). De modo geral, os CCE de cabeça e pescoço que apresentam um mau prognóstico e baixa sobrevida estão relacionados à alta incidência de metástases e recorrência local (BAUMEISTER et al., 2021).

Enquanto a ressecção cirúrgica e a terapia adjuvante podem curar tumores primários classificados como T1, a doença metastática é, em grande parte, incurável, devido à sua natureza sistêmica e à resistência das células tumorais disseminadas aos agentes terapêuticos existentes. Isso explica por que mais que 90% da mortalidade por câncer é atribuível às metástases e não a localização do surgimento dos tumores primários (FAROOQ; BUGSHAN, 2020). No presente estudo, 2,7% dos pacientes apresentaram metástase à distância (M1), tendo sido classificado como estadió IVc e 45,9% não foram submetidos ao rastreamento de metástases. O baixo rastreamento pode impactar na resposta no tratamento e sobrevida dos pacientes (GANGOPADHYAY et al., 2021). Outros motivos são determinantes para a perda de rastreabilidade no Sistema Único de Saúde (SUS), como, por exemplo, a falta de conhecimento dos sinais e sintomas do câncer pelo paciente que, muitas vezes, pode demorar para procurar atendimento. Ainda, a demora no acesso ao serviço de patologia público, que muitas é terceirizado, além da falta de padrão dos laudos, também são fatores preocupantes (LOUREDO et al., 2022). Além disso, os pacientes do presente estudo foram impactados pela pandemia da COVID-19, o que causou atraso tanto para o diagnóstico quanto para o início do tratamento. Um estudo realizado no Brasil objetivou documentar o impacto da pandemia de COVID-19 na taxa de internações de portadores de CCE da mucosa oral e orofaringe no SUS. Foi observada queda de internações por esses cânceres nos primeiros períodos da pandemia em relação ao mesmo período dos anos de 2016 a 2019. Os autores concluíram que a taxa de internação por câncer de boca e orofaringe durante a pandemia foi menor do que a observada no mesmo período dos anos anteriores e a queda foi significativamente menor em regiões menos desenvolvidas (DA CUNHA et al., 2021).

Recentemente, a AJCC 8<sup>a</sup>ed. incluiu características importantes como a análise da profundidade de invasão para a classificação T e o extravasamento extracapsular de linfonodo. Especialmente para o CCE de cabeça e pescoço, foi incluída a pesquisa HPV-p16. Por outro lado, a classificação da OMS ainda endossa um sistema de graduação histopatológica simples baseado na diferenciação do grau histopatológico, que possui um baixo valor prognóstico e ignora fatores como padrão de crescimento

tumoral, análise das células estromais e resposta imune, assim como relação tumor-estroma que pode mudar o estadiamento do paciente e predizer a resposta e o risco de metástase (ALMANGUSH et al., 2020; CAO et al., 2019).

Aqui, não foi observada associação entre sobrevida e metástase. Acredita-se que esse resultado seja devido ao alto número de pacientes não avaliados. Muitos autores discutem os fatores de prognóstico e sobrevida livre de doença para pacientes com câncer de boca, porém, a maioria dos estudos relacionam os achados à terapia oncológica, mas não aos fatores preditores de prognóstico. No entanto, a idade avançada, o estadio avançado, a profundidade de invasão e a margem cirúrgica comprometida são considerados fatores independentes de pior prognóstico (LEE, Yuan-Chin Amy *et al.*, 2020). Outros autores mencionam como fator prognóstico patológico, além da profundidade de invasão, o padrão de invasão tumoral, tipos de células imunes e a identificação de tumor *budding*, que são células neoplásicas individuais ou um pequeno aglomerado de células que se desprendem do tumor principal e invadem tecidos adjacentes caracterizando a agressividade do tumor (HORI et al., 2021).

No presente estudo, 51,3% dos pacientes não responderam ao tratamento, 27% apresentaram progressão da doença e 27% evoluíram para o óbito. Corroborando os achados apresentados aqui, BJERKLI *et al.* (2020) também observaram que a maioria dos pacientes não responderam ao tratamento e evoluíram para estadios mais avançados, com a ocorrência de metástases à distância ou óbito. A progressão da doença é um fator de impacto na QV (ARUNKUMAR; KOUL, 2021). Um estudo retrospectivo avaliou 535 pacientes com CCE oral virgens de tratamento e comparou os dados descritivos clínicos-patológicos à sobrevida. O tempo médio de acompanhamento de sobrevida foi em média de 48 meses. O melhor prognóstico relacionou-se aos pacientes em estadio I e II (80%) e 33% em pacientes em estadio IV (BJERKLI et al., 2020).

O CCE oral apresentou uma queda significativa entre indivíduos de meia idade nos últimos anos, no entanto, tem se observado maior incidência em adultos jovens HPV+. O desenvolvimento de métodos eficazes de triagem deve ser bem priorizado afim de auxiliar no diagnóstico precoce e identificação de preditores de prognóstico e sobrevida livre de doença (CARP *et al.*, 2022; MELO, *et al.*, 2021). Neste estudo, não foi possível avaliar a presença de infecção por HPV nos pacientes, pois a grande maioria dos pacientes não foi avaliada para a presença de HPV, enfatizando a falta de

padronização para essa variável no SUS. Um estudo de caso-controle de dez anos foi realizado em pacientes selecionados em um Hospital da Romênia, com o objetivo de identificar os principais fatores de risco para o CCE de mucosa oral e implementar um programa de triagem e diagnóstico precoce. A análise revelou que homens com mais de 60 anos, fumantes e alcoólatras estão em maior risco de desenvolver CCE da boca. Pacientes com disseminação de linfonodos, características clínicas do tumor ulceroinfiltrante e estadios II e IV tiveram uma taxa de sobrevivência pior após o tratamento com RT e QT ou apenas RT (CARP et al., 2022).

O CCE oral é responsável pelo maior índice de mortalidade dentre as neoplasias de cabeça e pescoço. A nível histológico, o CCE invasor segue uma série de etapas ordenadas que se inicia através da hiperplasia das células epiteliais mutadas, seguida por displasia (leve, moderada e grave), resultando na inicialização de uma lesão potencialmente maligna - carcinoma *in situ* e à geração de um microambiente tumoral que permite o desenvolvimento e a progressão do carcinoma invasor (JOHNSON, Daniel E et al., 2020). Contudo, os estudos têm se voltado para caracterização do microambiente tumoral (TME) afim de identificar os fatores de potencial impacto no prognóstico e sensibilidade à imunoterapia no CCE de cabeça e pescoço (DING et al., 2023). O TME apresenta características heterogêneas de células tumorais e células estromais que incluem as células endoteliais, fibroblastos associados ao câncer e células imunes (JOHNSON, Daniel E et al., 2020). O infiltrado inflamatório associado ao tumor (TILs) está presente no microambiente tumoral e tem sido associado à melhor sobrevida e resposta ao tratamento (HORI et al., 2021; LEQUERICA-FERNÁNDEZ et al., 2021). No entanto, alguns estudos descrevem o CCE oral como imunossupressor pela alta densidade de TILs, (células T auxiliares, Th17), macrófagos associados a tumores e células imunossupressoras da linhagem mieloide (JOHNSON, Daniel E et al., 2020).

A compreensão da função dessas células na resposta imunológica contra o câncer é importante para o desenvolvimento de novas terapias imunológicas e para a identificação de biomarcadores que possam ser utilizados para prever a resposta ao tratamento e o prognóstico de pacientes com câncer (DING et al., 2023). No entanto, é importante ressaltar que o papel dos TILs na progressão do câncer ainda não é totalmente compreendido e pode variar de acordo com o tipo de neoplasia e estadio do tumor. O papel dos TILs é reconhecer e eliminar as células tumorais, retardando ou mesmo impedindo o crescimento do tumor. E pode ser encontrado tanto intratumoral

quanto na peritumoral. Sabe-se que a presença de TILs intratumorais indica que o sistema imunológico do paciente está sendo ativado e é capaz de reconhecer o tumor como uma ameaça, o que pode levar a uma resposta imunológica mais eficaz contra as células cancerígenas. Além disso, estudos mostram que a presença de TILs intratumorais está associada a uma melhor sobrevida, enquanto que TILs peritumorais estão mais relacionados à resposta imune inicial e não são tão eficazes na eliminação das células cancerígenas (SALGADO et al., 2015).

Alguns estudos sugerem que a presença de TILs intratumorais está associada a um melhor prognóstico em certos tipos de câncer, como o melanoma e o câncer de ovário (HENDRY et al., 2017). E os TILs peritumorais podem ter um prognóstico mais favorável no câncer de mama (FAROLFI et al., 2020). Assim, a avaliação dos TILs em tumores sólidos pode fornecer informações de caráter prognóstico e a padronização pode ajudar médicos e patologistas a definir o melhor tratamento (HENDRY et al., 2017; HORI et al., 2021). Aqui, foi feita a quantificação de TILs intra e peritumoral e encontramos maior densidade de TILs na região intratumoral. No entanto, não foi observada associação da porcentagem da densidade de TILs com os dados clínicos e patológicos. Embora a presença do infiltrado inflamatório possa ser considerada um biomarcador prognóstico, poucos estudos foram realizados no intuito de comparar essas variáveis. Alguns estudos mostraram que o CCE de orofaringe HPV+ apresenta alta densidade de células inflamatórias na região de estroma, o que tem sido associado ao melhor prognóstico em relação ao HPV-. Acredita-se que a presença do vírus seja capaz de induzir uma resposta imunológica exacerbada por parte do hospedeiro, resultando em melhor prognóstico (ALSHARIF et al., 2021; LEQUERICA-FERNÁNDEZ et al., 2021).

Considerando a hipótese de que condições inflamatórias locais levam a um estado inflamatório sistêmico, a inflamação é um fato determinante na patogênese e desenvolvimento do câncer (KODA et al., 2020; RUIZ-RANZ et al., 2022). Após as análises da inflamação tecidual local pela densidade de TILs, também foi realizado uma análise sistêmica das células sanguíneas presentes no hemograma, como ferramenta de fator prognóstico no CCE oral e orofaringe. Com base em estudos anteriores, aqui foram realizadas análises retrospectivas do exame de hemograma antes do tratamento. Foram coletados os dados absolutos de plaquetas, neutrófilos, monócitos e linfócitos sanguíneos e obtida a mediana para ser determinado quais pacientes corresponderiam à baixa e alta razão de inflamação. Os pacientes que

apresentaram valores iguais ou menores que as medianas foram agrupadas como baixo e aqueles com valores maiores que as medianas corresponderam ao grupo alto. Foi observado, no presente estudo, diferença estatística entre as razões do número de neutrófilos, monócitos e plaquetas pelo número de linfócitos nos pacientes que apresentaram baixa razão. Ou seja, existe um grupo de pacientes com alta razão dessas células e outro com baixa razão. Atualmente, tem sido discutido a importância de se identificar biomarcadores clínicos, bem como ferramentas para identificar o risco de recorrência do tumor, e métodos preditivos para melhor sobrevida. Ademais, tem havido crescente interesse no uso de marcadores hematológicos sistêmicos como fatores prognósticos dos tipos de cânceres malignos.

Por conseguinte, foram relacionadas as variáveis clínicas e observamos que 68% dos pacientes com alta NLR tiveram câncer de orofaringe, indicando que a alta razão de neutrófilos/linfócitos está associada à ocorrência do câncer de orofaringe. Embora a associação entre NLR aumentada e resultados ruins não seja totalmente compreendida, foi proposto que NLR alto pode ser indicativo de inflamação. Em particular, foi demonstrado que os neutrófilos inibem o sistema imunológico e promovem o crescimento do tumor, suprimindo a atividade dos linfócitos e a resposta das células T. Através da secreção de fatores de proliferação, como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, os neutrófilos também podem contribuir para a criação de um microambiente inflamatório que promove o crescimento do tumor, vascularização e metástase (ETHIER et al., 2017). Um dos sinais de inflamação sistêmica é a neutrofilia no sangue periférico. A neutrofilia como uma resposta inflamatória inibe o sistema imunológico suprimindo a atividade citolítica de células imunes, como linfócitos, células T ativadas e células *natural killer* (EL-HAG; CLARK, 1987; PETRIE; KLASSEN; KAY, 1985). Assim a alta NLR indica alto número de células inflamatórias pró-tumorais e menor número de linfócitos citotóxicos anti-tumorais migrando para os tecidos.

Sabe-se que a inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença e a NLR tem sido utilizada como um preditor facilmente mensurável e replicável na prática clínica (BOISSIER et al., 2017). Assim muitos autores consideram a NLR um marcador inflamatório e o seu papel tem sido investigado como um potencial indicador de prognóstico que também pode ajudar a identificar pacientes que podem se beneficiar de tratamentos mais agressivos ou de terapias imunológicas (BOISSIER et al., 2017; LIU et al., 2022). Além disso, é

importante identificar novos marcadores úteis que possam ajudar no planejamento e manejo de paciente e que sejam de fácil acesso e baixo custo para o setor público. A análise das células inflamatórias no hemograma como método complementar de planejamento e prognóstico pode ser um método viável como valor preditivo para sobrevida, além de poder ser utilizado como um complemento do estadiamento TNM. Aqui, 68% dos pacientes com alto NLR eram N1, indicando que a alta razão de neutrófilos/linfócitos está associada à maior ocorrência do comprometimento linfonodal. Corroborando esses dados, NLR aumentado se mostrou como um biomarcador para prever linfonodo metastático (ACHARYA et al., 2017).

A razão entre neutrófilos e linfócitos demonstrou ser um fator de risco independente para status progressão da doença e redução do tempo de sobrevida livre de doença no câncer de útero (LIU et al., 2022). Estudos mostram que a razão NLR é um preditor independente de recorrência no CCE de cabeça e pescoço (CHARLES et al., 2016). Um estudo que objetivou investigar o impacto prognóstico da NLR no pré-tratamento do câncer de orofaringe HPV+ concluiu que NLR elevada está associada à pior sobrevida livre da doença. Entretanto, o grau de comprometimento N avançado é um fator preditor significativo para pior sobrevida global. Corroborando esses dados, um estudo de meta-análise analisou estudos que relacionaram o valor prognóstico de NLR com pacientes que apresentavam CCE de orofaringe, indiferente do status HPV pré-tratamento. As análises convergiram para um pior prognóstico de sobrevida, independentemente do tipo de tratamento realizado, quando o valor NLR estava elevado. Porém, esse dado foi associado principalmente para HPV+, sugerindo ser exclusivo para CCE de orofaringe HPV- p16+ (RODRIGO et al., 2023). Entretanto, há evidências que baixa NLR em pacientes portadores de CCE de orofaringe HPV- (negativo) associa-se à melhor sobrevida livre de doença por 3 anos e sobrevida global em 5 anos, quando comparados com alto valor de NLR. Ou seja, o valor aumentado de NLR está relacionado à progressão independente da presença do vírus HPV (DE FELICE et al., 2018).

Outra variável clínica que mostrou associação significativa com a NLR foi o estadiamento inicial. Dos pacientes avaliados, 87% apresentaram alta NLR e estadiamento IV. Resultados similares foram observados em que a alta NLR está associada ao pior desfecho (RUIZ-RANZ et al., 2022). Uma comparação entre a razão NLR em pacientes com neoplasia de laringe corrobora os dados que um alto valor de NLR apresenta prognóstico ruim quando comparado com pacientes menos inflamados

em relação à sobrevida geral e livre de recorrência locorregional por pelo menos 5 anos (ESKIIZMIR et al., 2019). Outros fatores também podem culminar no pior desfecho e risco de metástase à distância nos pacientes com CCE oral como o comprometimento linfonodal avançado mais extravasamento extra-nodal, margens comprometidas e invasão perineural. No entanto, quando NLR está aumentado, o risco é 3x maior de desenvolver metástase à distância em comparação ao NLR baixo, o que corrobora os dados aqui encontrados (ZANONI et al., 2022). Apesar de não ter sido observado associação de NLR com sobrevida, uma meta-análise avaliou o papel prognóstico da NLR pré-tratamento, sobrevida global (OS) e sobrevida livre de doença (DFS), em pacientes com CCE de cabeça e pescoço tratados apenas com cirurgia ou seguidos de quimioterapia/radioterapia. O estudo revelou que, quanto maior a razão de NLR pré-tratamento, menor a sobrevida e menor DFS (MARIANI et al., 2022).

Adicionalmente, não foi observada associação das variáveis clínicas e sobrevida com a razão plaquetas-linfócitos (PLR). No entanto, esses dados também foram observados em outros estudos que demonstram que a razão PLR pode ser um preditor independente de mortalidade (CHARLES et al., 2016) e que PLR pré-operatório está diretamente associado ao comprometimento de linfonodos no CCE oral (ACHARYA et al., 2017). Rassouli *et al.* (2015) foram os primeiros estudiosos a investigar marcadores inflamatórios pré-tratamento, tais como NLR e PLR como preditores de sobrevida e recorrência da doença em pacientes portadores de CCE de cabeça e pescoço. Observou-se que PLR alta esteve associada ao T mais alto, probabilidade de metástase e pior sobrevida, enquanto NLR associou à maior taxa de recorrência da doença. Além disso, o aumento do PLR e o NLR foram associados à maior taxa de mortalidade. A PLR pré-tratamento mostrou-se como um preditor independente de mortalidade e o NLR pré-tratamento pode ser usado como um preditor independente de recorrência da doença. Esses achados colaboram para a compreensão da resposta ao CCE oral, além de fornecer ao clínico uma ferramenta facilmente obtida para estratificar os pacientes com base no risco de mortalidade e recorrência da doença (RASSOULI et al., 2015).

Análises posteriores determinaram que o SII baixo pode ser um preditor mais eficiente à resposta patológica completa (pCR) ao tratamento quimiorradioterápico em paciente com CCE do colo do útero (LIU et al., 2022). Em concordância, altos índices de SII podem estar associados a piores desfechos clínicos independente do sexo, características patológicas do tumor, estágio e invasão linfovascular, sendo, portanto,

um indicador de prognóstico universal no câncer (ZHOU et al., 2021). Em suma, a inflamação persistente está associada à carcinogênese, uma vez que a inflamação induz a angiogênese, proliferação celular e danos ao DNA, causado por espécies reativas de oxigênio, além de inibir a apoptose das células cancerosas. Todavia, as células tumorais se reprogramam no TME, levando a uma resposta inflamatória e ao recrutamento de células imunes, favorecendo a progressão do câncer (SHIGEOKA et al., 2021). Em pacientes portadores de CCE de cabeça e pescoço, a razão de neutrófilos e monócitos por linfócitos e SII podem servir como marcador prognóstico (RUIZ-RANZ et al., 2022).

Este estudo é semelhante ao realizado por Ruiz-Ranz *et al.* (2022), em uma coorte de 348 pacientes virgens de tratamento diagnosticados com CCE oral, que objetivou avaliar o prognóstico de marcadores inflamatórios pré-operatórios no sangue periférico afim de estabelecer correlações com o infiltrado de macrófagos e linfócitos no microambiente tumoral em associação à sobrevida global (OS) e sobrevida livre da doença (DSS). Foi observado que as razões NLR, SII e MLR estiveram associadas a pior OS; no entanto, NLR alto apresentou-se com valor prognóstico de pior OS. Esses marcadores inflamatórios sistêmicos foram bem associados às densidades de células imunes no microambiente tumoral. Corroborando com os presentes resultados, os autores também encontraram que o valor prognóstico da NLR no OS foi diferente, dependendo da localização do tumor, sendo o valor mais alto para CCE de orofaringe. Também foi possível associar altos níveis de NLR e SII com maior tamanho tumoral e estadios mais avançados. Os autores concluíram que há forte evidência entre NLR e SII com tamanho do tumor e estadio clínico de acordo com a progressão da doença (RUIZ-RANZ et al., 2022).



## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo contribuiu para o avanço do conhecimento sobre a caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes acometidos por CCE de mucosa oral na população brasileira, em especial na RMBH. A localização da dor é condizente com a localização anatômica, tamanho do tumor, avanço da doença. A dor apresentada pela maioria dos pacientes apresentou componentes neuropáticos. A intensidade da dor está diretamente relacionada à piora na QV e ao maior comprometimento das funções orais (falar, mastigar e deglutir). Os pacientes com alta NLR apresentaram pior desfecho clínico, associado ao comprometimento de linfonodos e ao estadió IV. Faz-se importante a análise dos aspectos clínicos e patológicos da doença para identificação dos riscos de progressão da doença e de pior quadro clínico para aumentar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais, melhorando, assim, a QV do paciente e seu tempo de sobrevida.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, S. et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio is superior to neutrophil lymphocyte ratio to be used as predictive marker for lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 8, n. 3, p. 1–8, 2017.

ALMANGUSH, A. et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. **Oral Oncology**, v. 107, n. May, p. 104799, 2020.

ALSHARIF, U. et al. Double positivity for hpv dna/p16ink4a does not influence survival of patients with oral squamous cell carcinoma. **Anticancer Research**, v. 41, n. 11, p. 5557–5568, 2021.

ALVES, A. M.; DIEL, L. F.; LAMERS, M. L. Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review. **Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 47, n. 5, p. 460–467, maio 2018.

ALZHRANI, R. et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? **Cancer Control**, v. 27, n. 1, p. 1–11, 2020.

ARANTES, D. et al. Dental approach of orofacial pain in head and neck cancer patients. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 10, n. 11, p. e1082–e1090, 2018.

ARTHUR, R. A. et al. Microbiome and oral squamous cell carcinoma: a possible interplay on iron metabolism and its impact on tumor microenvironment. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 3, p. 1287–1302, 2021.

ARUNKUMAR, J.; KOUL, D. Assessment of patient's quality of life with oral cancer treatment. **International Journal of Current Research and Review**, v. 13, n. 5 special Issue, p. S-7-S-12, 2021.

BASHEETH, N.; PATIL, N. Biomarkers in Head and Neck Cancer an Update. **Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India**, v. 71, n. Suppl 1, p. 1002–1011, out. 2019.

BAUMEISTER, P. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition-derived heterogeneity in head and neck squamous cell carcinomas. **Cancers**, v. 13, n. 21, 2021.

BELCASTRO, A. et al. Incidence of pain complaints in oropharyngeal

squamous cell carcinoma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 132, n. 6, p. 626–632, 2021.

BENNETT, M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. **Pain**, v. 92, n. 1–2, p. 147–157, maio 2001.

BJERKLI, I. H. et al. Characteristics and prognosis of primary treatment-naïve oral cavity squamous cell carcinoma in Norway, a descriptive retrospective study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 1, p. 1–16, 2020.

BOISSIER, R. et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 35, n. 4, p. 135–141, 2017.

**BVS. Cálculo de doses de álcool.**

CAO, L.-L. et al. Evaluation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer: an analysis of 7371 patients in the SEER database. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2019, 2019.

CARP, A. et al. Predictive Factors in the Appearance and Evolution of Squamous Cell Carcinomas of the Oral Cavity. **Medicina**, v. 58, n. 5, p. 1–13, 2022.

CARUNTU, A. et al. Assessment of histological features in squamous cell carcinoma involving head and neck skin and mucosa. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 11, 2021.

CHARLES, K. A. et al. Systemic inflammation is an independent predictive marker of clinical outcomes in mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in oropharyngeal and non-oropharyngeal patients. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, 2016.

CHOW, L. Q. M. Head and Neck Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 1, p. 60–72, jan. 2020.

CRAMER, J. D.; BURTNESS, B.; FERRIS, R. L. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. **Oral oncology**, v. 99, p. 104460, dez. 2019.

CUPP, M. A. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–16, 2020.

DA CUNHA, A. R. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on hospitalizations for oral and oropharyngeal cancer in Brazil. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 49, n. 3, p. 211–215, 2021.

DAVUDOV, M. M. et al. Quality of life in patients with oral cancer treated by different reconstruction methods as measured by the EORTC QLQ-H&N43. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 9, p. e67–e74, 2020.

DE FELICE, F. et al. Prognostic significance of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with non-human papilloma virus-related oropharyngeal cancer: A retrospective cohort study. **Oncology (Switzerland)**, v. 96, n. 1, p. 8–13, 2018.

DE MELO, N.-B. et al. Oral health related quality of life and determinant factors in patients with head and neck cancer. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 24, n. 3, p. e281, 2019a.

DE MELO, N. B. et al. Oral health related quality of life and determinant factors in patients with head and neck cancer. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 24, n. 3, p. e281–e289, 2019b.

DE MENEZES, S. A. F. et al. Prevalence and Genotyping of HPV in Oral Squamous Cell Carcinoma in Northern Brazil. **Pathogens**, v. 11, n. 10, 2022.

DING, Y. et al. A meta-validated immune infiltration-related gene model predicts prognosis and immunotherapy sensitivity in HNSCC. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 2023.

DISSANAYAKA, W. L. et al. Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 113, n. 4, p. 518–525, abr. 2012.

DUBEYKOVSKAYA, Z. A. et al. Oral Cancer Cells Release Vesicles that Cause Pain. **Advanced Biology**, v. 6, n. 9, 2022.

DWORKIN, R. H. et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 113, n. 1–2, p. 9–19, jan. 2005.

EL-HAG, A.; CLARK, R. A. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 139, n. 7, p. 2406–2413, out. 1987.

EPSTEIN, J. B.; MIASKOWSKI, C. Oral Pain in the Cancer Patient. **Journal of the National Cancer Institute - Monographs**, v. 2019, n. 53, p. 45–53, 2019.

ESKIIZMIR, G. et al. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 85, p. 578–587, 2019.

ETHIER, J.-L. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Breast cancer research : BCR**, v. 19,

n. 1, p. 2, jan. 2017.

FAROLFI, A. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) and Risk of a Second Breast Event After a Ductal Carcinoma in situ. **Frontiers in Oncology**, v. 10, n. August, p. 1–9, 2020.

FAROOQ, I.; BUGSHAN, A. Oral squamous cell carcinoma: Metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. **F1000Research**, v. 9, p. 1–10, 2020.

FELLER, L. L. et al. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. **Cancer cell international**, v. 13, n. 1, p. 31, abr. 2013.

FREITAS., L. DE J. L. M. DE M. A. A. L. P. V. P. A. C. B. DE O. R. T. C. V. S. Epidemiological Profile and Factors Related to Oral Cavity Cancer in young Brazilian Adults and its Relationship with Death , 1985-2017. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 2, p. 1–10, 2022.

FUKUDA, M.; OHMORI, Y.; SAKASHITA, H. The Role of Tumor Microenvironment in Oral Cancer. In: BISWAS, S. K. (Ed.). Rijeka: IntechOpen, 2012. p. Ch. 10.

GANGOPADHYAY, A. et al. Survival Impact of Surgical Resection in Locally Advanced T4b Oral Squamous Cell Carcinoma. **Laryngoscope**, v. 131, n. 7, p. E2266–E2274, 2021.

HAWKER, G. A. et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (S. **Arthritis care & research**, v. 63 Suppl 1, p. S240-52, nov. 2011.

HECHLER, B. et al. Are Oral Pain and Otolgia Predictive of Perineural Invasion in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 78, n. 8, p. 1418–1426, 2020.

HEMASHEE, J.; SELVARASU, K.; CHAUDHARY, M. Prevalence of oral carcinoma according to age-a hospital based study. **International Journal of Current Research and Review**, v. 12, n. 24 Special Issue, p. 47–51, 2020.

HENDRY, S. et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinom. **Advances in anatomic pathology**, v. 24,

n. 6, p. 311, 2017.

HENRIQUE, L. S. K. G. R. A. P. F. DE C. M. E. F. T. H. J. P. Epidemiological Profile of Patients Diagnosed with Oral Squamous Cell Carcinoma in Passo Fundo, Brazil. *v. 67, n. 4, p. 1–7, 2021.*

HEUSSNER, M. J. et al. A Novel Syngeneic Immunocompetent Mouse Model of Head and Neck Cancer Pain Independent of Interleukin-1 Signaling. **Anesthesia and analgesia**, v. 132, n. 4, p. 1156–1163, abr. 2021.

HORI, Y. et al. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Tumor Budding in Early Oral Tongue Carcinoma. **Laryngoscope**, v. 131, n. 11, p. 2512–2518, 2021.

INCA. **Estimate/2020 – Cancer Incidence in Brazil Inca 2019**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

JOHNSON, N. W. et al. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: Epidemiology and aetiology. **Periodontology 2000**, v. 57, n. 1, p. 19–37, 2011.

KAPUUR, NEHARIKA; SINGLA, NISHU; KUDVA., ADARSH; JOHN, E. R. Evaluation of quality of life in patients surgically treated for potentially malignant oral lesions. **Indian Journal of Cancer**, v. 58, n. 7, p. 371, 2021.

KHAWAJA, S. N.; JAMSHED, A.; HUSSAIN, R. T. Prevalence of pain in oral cancer: A retrospective study. **Oral Diseases**, v. 27, n. 7, p. 1806–1812, 2021.

KODA, M. et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 31, p. 4639–4655, 2020.

KUMAR, K. et al. Quality of life among Oral Potentially Malignant Disorder (OPMD) patients: A prospective study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 11, n. 1, p. 88–91, 2021.

LEE, D.-H. et al. Close Surgical Margins in Oral and Oropharyngeal Cancer: Do They Impact Prognosis? **Cancers**, v. 14, n. 12, p. 2990, 2022.

LEE, Y.-C. A. et al. Risk prediction models for head and neck cancer in the US population from the INHANCE consortium. **American journal of epidemiology**, v. 189, n. 4, p. 330–342, 2020.

LEEuw, R. DE; KLASSER, G. D. **Orofacial pain: guidelines for**

**assessment, diagnosis, and management.** Fifth edit ed. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc, 2013.

LEQUERICA-FERNÁNDEZ, P. et al. Prognostic relevance of CD4+, CD8+ and FOXP3+ TILs in oral squamous cell carcinoma and correlations with PD-L1 and cancer stem cell markers. **Biomedicines**, v. 9, n. 6, p. 653, 2021.

LIU, P. et al. Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index Can Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer at Stages IB2-IIB. **Pathology and Oncology Research**, v. 28, n. April, p. 1–12, 2022.

LONGO, B. C. et al. Comparative study of two histopathological classifications for oral squamous cell carcinoma. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, p. 1–8, 2021.

LOUREDO, B. V. R. et al. Epidemiology and survival outcomes of lip, oral cavity, and oropharyngeal squamous cell carcinoma in a southeast Brazilian population. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 1;27, n. 3, p. 274--284, 2022.

MARIANI, P. et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis and trial sequential analysis. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 51, n. 1, p. 39–51, 2022.

MELO, B. A. DE C. et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 87, n. 3, p. 346–352, 2021.

MELZACK, R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. **PAIN**, v. 1, n. 3, p. 277–299, 1975.

MIGUEL, A. F. P. et al. Association between immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases and metastasis in oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. **Head & neck**, v. 42, n. 3, p. 569–584, mar. 2020.

MOONEY, C. P. et al. The significance of regional metastasis location in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. **Head and Neck**, v. 43, n. 9, p. 2705–2711, 2021.

MYSTAKIDOU, K. et al. Comparison of pain quality descriptors in cancer patients with nociceptive and neuropathic pain. **In Vivo**, v. 21, n. 1, p. 93–98, 2007.

NAIK, K. et al. The Histopathology of Oral Cancer Pain in a Mouse Model and

a Human Cohort. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 2, p. 194–200, 2021.

OLIVEIRA, B. H.; NADANOVSKY, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 307–314, ago. 2005.

PARK, J. et al. Prognosis of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion: A comparative study of classification types. **Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery**, v. 45, n. 1, p. 99–105, jan. 2020.

PERRY, B. J. et al. Sites of origin of oral cavity cancer in nonsmokers vs smokers: Possible Evidence of Dental Trauma Carcinogenesis and Its Importance Compared with Human Papillomavirus. **JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 141, n. 1, p. 5–11, 2015.

PETRIE, H. T.; KLASSEN, L. W.; KAY, H. D. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 134, n. 1, p. 230–234, jan. 1985.

PETRUZZI, M. N. M. R. et al. Role of tumour-associated macrophages in oral squamous cells carcinoma progression: an update on current knowledge. **Diagnostic pathology**, v. 12, n. 1, p. 32, abr. 2017.

PILLAI, A. et al. Autoimmune disease and oral squamous cell carcinoma: A systematic review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 50, n. 9, p. 855–863, 2021.

PINDBORG, J. J. et al. **Collaboration with Sobin LH, and Pathologists in 9 countries, WHO International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa**. Springer, Berlin, Heiderberg, New York, , 1997.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, set. 2020.

RASSOULI, A. et al. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. **Head & neck**, v. 37, n. 1, p. 103–110, jan. 2015.

RIVERA, C. Essentials of oral cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 9, p. 11884–11894, 2015.

RODRIGO, J. P. et al. **Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Oropharyngeal**



**Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 2023.**

RUIZ-RANZ, M. et al. Prognostic implications of preoperative systemic inflammatory markers in oral squamous cell carcinoma, and correlations with the local immune tumor microenvironment. ***Frontiers in Immunology***, v. 13, n. July, p. 1–14, 2022.

SALGADO, R. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. ***Annals of Oncology***, v. 26, n. 2, p. 259–271, 2015.

SALVO, E. et al. Peripheral nerve injury and sensitization underlie pain associated with oral cancer perineural invasion. ***Pain***, v. 161, n. 11, p. 2592–2602, nov. 2020.

SALWEY, L. et al. Neuropathic pain at diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. ***European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases***, v. 137, n. 5, p. 377–380, 2020.

SCHESTATSKY, P. et al. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. ***Pain Medicine***, v. 12, n. 10, p. 1544–1550, 2011.

SHIGEOKA, M. et al. Alteration of Macrophage Infiltrating Compartment: A Novel View on Oral Carcinogenesis. ***Pathobiology***, v. 88, n. 5, p. 327–337, 2021.

SLADE, G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. ***Community dentistry and oral epidemiology***, v. 25, n. 4, p. 284–290, ago. 1997.

SZILASI, Z. et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic markers of survival in patients with head and neck tumours—results of a retrospective multicentric study. ***International Journal of Environmental Research and Public Health***, v. 17, n. 5, p. 1–12, 2020.

TEMPLETON, A. J. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. ***Journal of the National Cancer Institute***, v. 106, n. 6, 2014.

THIAGARAJAN, S. et al. Patterns of failure and outcomes in cT4 Oral squamous cell carcinoma (OSCC) undergoing upfront surgery in comparison to Neo-Adjuvant Chemotherapy (NACT) followed by surgery: A Matched Pair analysis. ***Oral Oncology***, v. 100, n. October 2019, p. 104455, 2020a.

THIAGARAJAN, S. et al. Factors Predisposing to the Unplanned Hospital Readmission (UHR) in Patients Undergoing Surgery for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Experience from a Tertiary Cancer Centre. **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 11, n. 3, p. 475–481, 2020b.

TIRELLI, G. et al. Relevance of perimarginal nodes for head and neck cancer. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 279, n. 5, p. 2603–2609, 2022.

TREVISANI, L. F. M. et al. Nutritional and immunological parameters as prognostic factors in patients with advanced oral cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, p. S89–S97, 2022.

TSAI, J. C. et al. Tobacco smoke and electronic cigarette vapor alter enhancer rna expression that can regulate the pathogenesis of lung squamous cell carcinoma. **Cancers**, v. 13, n. 16, 2021.

TURK, D. C. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. **The Clinical journal of pain**, v. 18, n. 6, p. 355–365, 2002.

TURK, D. C. et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 106, n. 3, p. 337–345, 2003.

UDDIN, S. et al. Molecular drivers of oral cavity squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: what do we know so far? **Oncology Reviews**, v. 16, n. 1, 2022.

VAROLI, F. K.; PEDRAZZI, V. Adapted version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese. **Brazilian dental journal**, v. 17, n. 4, p. 328–335, 2006.

ZANONI, D. K. et al. Distant metastasis in oral squamous cell carcinoma: Does the neutrophil-to-lymphocyte ratio act as a surrogate of the host immune status? **Oral oncology**, v. 124, p. 105641, jan. 2022.

ZHONG, L. et al. Biomarkers: paving stones on the road towards the personalized precision medicine for oral squamous cell carcinoma. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 911, set. 2018.

ZHOU, Q. et al. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. **Dose-Response**, v. 19, n. 4, p. 1–14, 2021.

## **APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas.

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) participar como voluntário(a) da pesquisa **“ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS À DOR OROFACIAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA MUCOSA ORAL”**. Pedimos a sua autorização para obter informações por meio de questionários, acesso ao seu prontuário e análise dos blocos de parafina e lâminas histológicas oriundos da biópsia que você realizou para o diagnóstico. Caso a biópsia não tenha sido realizada no Instituto Mário Pena (IMP), pediremos que você solicite ao serviço que a realizou o empréstimo dos blocos e lâminas com seu tecido para confirmação do diagnóstico no IMP. Esse procedimento nos permitirá ter acesso ao seu tecido para a realização desta pesquisa. A utilização de todos os dados da pesquisa está vinculada somente a este projeto de pesquisa.

Nesta pesquisa, pretendemos avaliar a associação entre a dor na região da face e na boca, a qualidade de vida e o tipo de inflamação que você possui. Para isso, realizaremos o seguinte: 1 – aplicação de questionários com perguntas sobre (a) dados pessoais, (b) a dor que você sente na região da face e boca e (c) seu estilo de vida; 2 – consulta ao seu prontuário médico e 3 – análise da sua biópsia. Os questionários envolvem sua participação direta e acontecerão em um único momento: antes do início de seu tratamento quimiorradioterápico. Os demais procedimentos não envolvem sua participação direta.

Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos. Os questionários serão respondidos em forma de entrevista, com liberdade de responder ou não, com duração total aproximada de 20 a 30 minutos. Essa etapa pode gerar algum constrangimento e desconforto, mas, caso isso ocorra, vamos interromper a entrevista e a mesma só retornará caso você deseje.

A pesquisa tem como objetivo entender melhor a relação entre a dor na região da face e boca, a qualidade de vida e o tipo de câncer que você possui. Sendo assim, o benefício da pesquisa é contribuir para o direcionamento de futuros tratamentos para o câncer de boca. Para participar deste estudo, o(a) Sr.(a) não terá nenhum gasto nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o(a) Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização.

O(A) Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e, a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, poderá retirar o consentimento, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o(a) Sr.(a) é atendido(a) pela equipe médica e/ou pesquisadores, que tratarão sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Rubrica do participante \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais com espaço destinado para rubricas, sendo que uma será arquivada pela pesquisadora responsável no "**Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG**", e a outra será fornecida ao(à) Sr.(a). O Comitê de Ética (COEP) poderá ser contatado em caso de dúvidas éticas. Os dados da pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 (cinco) anos na **sala O3-245 do ICB/UFMG** e, após esse tempo, serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de identidade fui informado(a) sobre os objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa "**ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOPATOLÓGICOS À DOR OROFACIAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA MUCOSA ORAL**", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Nome completo do participante

---

Assinatura do participante

*Camila Megale*

---

Assinatura do pesquisador responsável

**Nome completo dos Pesquisadores:**

**1** - Prof<sup>a</sup>. Camila Megale de Almeida Leite

Av. Antônio Carlos, 6627. ICB - Departamento de Morfologia - Bloco O3 - sala 245

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: camila@icb.ufmg.br Tel: (31) 3409-3028

**2** - Francine Barros de Oliveira

E-mail: francinebarros@yahoo.com.br Tel: (31) 99929-4349

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: (31) 3409-4592.

**ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO SOCIODEMOGRÁFICO,  
ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICO**

**QUESTIONÁRIO DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS**

Data da avaliação: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

**1. Dados pessoais:**

- 1.1 Nome: \_\_\_\_\_
- 1.2 Idade: \_\_\_\_\_
- 1.3 Gênero: ( 1 ) Feminino ( 2 ) Masculino
- 1.4 Ocupação: \_\_\_\_\_
- 1.5 Renda mensal: \_\_\_\_\_
- 1.6 Escolaridade: ( 1 ) 1-4 anos de estudo ( 2 ) 4-8 anos de estudo ( 3 ) 8-11 anos ( 4 ) Mais de 11 anos
- 1.7 Procedência: \_\_\_\_\_
- 1.8 Naturalidade: \_\_\_\_\_

**2. Hábitos:**

- 2.1 Tabagismo: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim: Há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Nº de cigarros/ dia: \_\_\_\_\_
- 2.2 Etilismo: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim: Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Frequência  
semanal: \_\_\_\_\_ Consumo médio diário: \_\_\_\_\_
- 2.3 Exposição solar: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim  
Tempo médio de exposição solar: \_\_\_\_\_ Filtro solar: (1) Não (0) Sim
- 2.4 Realiza alguma atividade física? ( 0 ) Não ( 1 ) Sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Qual atividade? \_\_\_\_\_ Frequência semanal: \_\_\_\_\_
- 2.5 Outros: Especifique: \_\_\_\_\_

**3. Câncer e tratamento oncológico:**

- 3.1 Tipo histológico do câncer: \_\_\_\_\_
- 3.2 Localização anatômica: ( 0 ) Língua ( 1 ) Soalho bucal ( 2 ) Rebordo gengival ( 3 ) Mucosa bucal  
( 4 ) Lábio  
( 5 ) Outro. Especifique: \_\_\_\_\_
- 3.3 Estadiamento (TNM): \_\_\_\_\_  
Clínico: \_\_\_\_\_ Patológico: \_\_\_\_\_ Oncológico: \_\_\_\_\_
- 3.4 Comprometimento linfonodal: : ( 0 ) Não ( 1 ) Sim  
Especifique: \_\_\_\_\_
- 3.5 Comprometimento linfovascular: : ( 0 ) Não ( 1 ) Sim  
Especifique: \_\_\_\_\_
- 3.6 Comprometimento perineural: : ( 0 ) Não ( 1 ) Sim  
Especifique: \_\_\_\_\_
- 3.7 Metástase: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim  
Especifique: \_\_\_\_\_
- 3.8 Tratamento: (0) Adjuvance (1) Neoadjuvance  
Data da Cirurgia: \_\_\_\_\_ / Tipo: \_\_\_\_\_  
Radioterapia: Início \_\_\_\_\_ / Final \_\_\_\_\_  
Quimioterapia: Início \_\_\_\_\_ / Final \_\_\_\_\_

**4. Avaliação de sintomas**

4.1 Dor: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

EVA: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_

Qualidade: \_\_\_\_\_

Como a dor interfere na sua qualidade de vida?

( 0 ) ( 1 ) ( 2 ) ( 3 ) ( 4 ) ( 5 ) ( 6 ) ( 7 ) ( 8 ) ( 9 ) ( 10 )

4.2 Dificuldades para mastigar: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

Como a dificuldade para mastigar interfere na sua qualidade de vida?

( 0 ) ( 1 ) ( 2 ) ( 3 ) ( 4 ) ( 5 ) ( 6 ) ( 7 ) ( 8 ) ( 9 ) ( 10 )

4.3 Disfonia: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

( 0 ) ( 1 ) ( 2 ) ( 3 ) ( 4 ) ( 5 ) ( 6 ) ( 7 ) ( 8 ) ( 9 ) ( 10 )

4.4 Disfagia: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

( 0 ) ( 1 ) ( 2 ) ( 3 ) ( 4 ) ( 5 ) ( 6 ) ( 7 ) ( 8 ) ( 9 ) ( 10 )

4.5 Sono: Durante o último mês,

a) Quantas horas, em média, de sono você teve por noite? \_\_\_\_\_

b) De modo geral, que horas você foi para a cama e que horas você se levantou? \_\_\_\_\_/ \_\_\_\_\_

c) Como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

(0) Muito boa (1) Boa (2) Ruim (3) Muito ruim

Outras observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO MCGILL MODIFICADO E EVA

### QUESTIONÁRIO MCGILL / EVA

#### Versão Brasileira do MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (Br- MPQ)

##### Parte I. LOCALIZAÇÃO DA DOR NA REGIÃO DE CCP

-Numerar/separa as dores relatadas quanto a localização, intensidade (EVA) e tipo de dor.

-Localização da dor: especificar (paciente deve apontar) local da dor. Ex: ATM, região anterior à ATM, mm da mastigação (qual?), orelha, mento, dentro da boca (palato? assoalho? bochechas? língua? gengiva? dentes? orofaringe?)

##### Dor 1:

Localização da dor: \_\_\_\_\_

Tipo de dor (Superficial(0)/ Profunda(1) – Localizada(0)/Difusa (1)): \_\_\_\_/\_\_\_\_

EVA: \_\_\_\_\_



##### Dor 2:

Localização da dor: \_\_\_\_\_

Tipo de dor (Superficial(0)/ Profunda(1) – Localizada(0)/Difusa (1)): \_\_\_\_/\_\_\_\_

EVA: \_\_\_\_\_



##### Dor 3:

Localização da dor: \_\_\_\_\_

Tipo de dor (Superficial(0)/ Profunda(1) – Localizada(0)/Difusa (1)): \_\_\_\_/\_\_\_\_

EVA: \_\_\_\_\_



##### Dor 4:

Localização da dor: \_\_\_\_\_

Tipo de dor (Superficial(0)/ Profunda(1) – Localizada(0)/Difusa (1)): \_\_\_\_/\_\_\_\_

EVA: \_\_\_\_\_



**Parte II. INÍCIO, TRATAMENTOS REALIZADOS E PADRÃO TEMPORAL**

b) Analgésicos (Já administrados e em uso atual):

Medicação	Dose	Frequência	Duração do alívio em horas	Quantidade de alívio em %	Tempo de uso

Outros Tratamentos Realizados: \_\_\_\_\_

c) Padrão Temporal: Como a sua dor muda com o tempo?

1 ( ) Contínua Estável Constante	2 ( ) Ritmada Periódica Intermitente	3 ( ) Breve Momentânea Transitória
---	---	---

Com que frequência semanal? \_\_\_\_\_

Quanto tempo dura as crises? \_\_\_\_\_

**Parte III. Descrição da Dor**

Fale um pouco sobre a sua dor. Como ela é? Com o que ela se parece?

---



---



---

O que faz a sua dor aumentar? \_\_\_\_\_

---



---

O que faz a sua dor diminuir? \_\_\_\_\_

---



---

Acha que suporta bem a sua dor? \_\_\_\_\_

---



Para cada conjunto (subclasse) de palavras abaixo, escolha aquela que melhor descreve a sua dor. (Não é preciso escolher palavras em todas as categorias) :

<b>01- S. Temporal</b> (1) que vai e vem (2) que pulsa (3) latejante (4) em pancadas	<b>02- S. Espacial</b> (1) que salta aqui e ali (2) que se espalha em círculos (3) que irradia	<b>03- S. Pressão - Ponto</b> (1) pica como uma agulhada (2) é como uma fisgada (3) como uma pontada de faca (4) perfura como uma broca	<b>04- S. Incisão</b> (1) que corta como uma navalha (2) que dilacera a carne
<b>05- S. Compressão</b> (1) como um beliscão (2) em pressão (3) como uma mordida (3) em câimbra / cólica (4) que esmaga	<b>06- S. Tração</b> (1) que repuxa (2) que arranca (3) que parte ao meio	<b>07- S. Calor</b> (1) que esquenta (2) que queima como água quente (3) que queima como fogo	<b>08- S. Vivacidade</b> (1) que coça (2) em formigamento (3) ardida (4) como uma ferroada
<b>09- S. Surdez</b> (1) amortecida (2) adormecida	<b>10- S. Geral</b> (1) sensível (2) dolorida (3) como um machucado (4) pesada	<b>11- A. Cansaço</b> (1) que cansa (2) que enfraquece (3) fatigante (4) que consome	<b>12- A. Autonômica</b> (1) de suor frio (2) que dá ânsia de vômito
<b>13- A. Medo</b> (1) assustadora (2) horrível (3) tenebrosa	<b>14- A. Punição</b> (1) castigante (2) torturante (3) de matar	<b>15- A. Desprazer</b> (1) chata (2) que perturba (3) que dá nervoso (4) irritante (5) de chorar	<b>16- Aval. Subj.</b> (1) leve (2) incômoda (3) miserável (4) angustiante (5) inaguentável
<b>17- M. Dor / Movimento</b> (1) que prende (2) que imobiliza (3) que paralisa	<b>18- M. Sensoriais</b> (1) que cresce e diminui (2) espeta como uma lança (3) que rasga a pele	<b>19- M. de Frio</b> (1) fria (2) gelada (3) que congela	<b>20- M. Emocionais</b> (1) que dá falta de ar (2) que deixa tenso (a) (3) cruel

**Legendas:** S = Sensorial

A = Afetiva

Aval. Subj. = Avaliação Subjetiva

M = Mistas.

**Sensorial (S):** Como você sente a sua dor? Sensorial Descritivo: propriedades mecânicas, térmicas, de vividez e espaciais da dor.

**Afetiva (A):** Grupo afetivo-motivacional da dor: descreve a dimensão afetiva nos aspectos de tensão, medo e respostas neuro-vegetativas

**Avaliação Subjetiva:** Cognitivo avaliativo: expressar avaliação global da experiência dolorosa.

**Mista (M):** Miscelânea.

#### Parte IV. QUAL É A INTENSIDADE DE SUA DOR PRESENTE

Na última semana, responda:

- Que palavra melhor descreve a sua dor agora? \_\_\_\_\_
- Que palavra descreve a sua dor máxima? \_\_\_\_\_
- Que palavra descreve a sua dor mínima? \_\_\_\_\_

- |                  |
|------------------|
| (0) SEM DOR      |
| (1) FRACA        |
| (2) MODERADA     |
| (3) FORTE        |
| (4) VIOLENTA     |
| (5) INSUPORTÁVEL |

## ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO LANSS

### ESCALA DE DOR LANNS

Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudá-lo na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

**A. QUESTIONÁRIO DE DOR** - Pense na dor que você vem sentindo na última semana. - Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica à sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.

1) A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras como “agulhadas”, “choques elétricos” e “formigamento” são as que melhor descrevem estas sensações.

a) NÃO – Minha dor não se parece com isso.....[0]

b) SIM – Eu tenho este tipo de sensação com frequência.....[5]

2) A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras como “manchada” ou “avermelhada ou rosada” descrevem a aparência da sua pele.

a) NÃO – Minha dor não afeta a cor da minha pele.....[0]

b) SIM – Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor. ....[5]

3) A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? [A ocorrência de] Sensações desagradáveis ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.

a) NÃO – Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível.....[0]

b) SIM – Minha pele é mais sensível ao toque nesta área.....[3]

4) A sua dor inicia de repente ou em crises, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado, sem fazer nenhum movimento? Palavras como “choques elétricos”, “dor em pontada” ou “dor explosiva” descrevem estas sensações.

a) NÃO – Minha dor não se comporta desta forma .....[0]

b) SIM – Eu tenho estas sensações com muita frequência.....[2]

5) A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras como “calor” e “queimação” descrevem estas sensações.

a) NÃO – Eu não tenho este tipo de sensação.....[0]

b) SIM – Eu tenho estas sensações com frequência.....[1]

**B. EXAME DA SENSIBILIDADE** (preenchido pelo médico)

A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contra-lateral ou nas áreas adjacentes não doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LSA).

6) **ALODINIA** Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não dolorida e, a seguir, ao toque da área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.

a) NÃO – Sensação normal em ambas as áreas.....[0]

b) SIM – Alodinia somente na área dolorida.....[5]

7) **ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA:** Determine o limiar por estímulo de agulha pela comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul). Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LSA aumentado) ou “dor muito intensa” (LSA diminuído), isso significa que há um LSA alterado. Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, aumente o peso e repita a manobra.

a) NÃO – Sensação igual em ambas as áreas.....[0]

b) SIM – Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido.....[3]

**ESCORE:** (máximo 24). Se o escore for inferior a 12, [são improváveis de] estejam contribuindo para a dor do paciente. Se o escore for igual ou superior a 12, provavelmente mecanismos neuropáticos estejam contribuindo para a dor do paciente. Pontuação: \_\_\_\_\_

### ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO OHIP-14

#### Questionário de qualidade de vida relacionada à saúde bucal (OHIP-14)

Por favor para responder considere os últimos 6 MESES

	NUNCA (0)	RARAMENTE (1)	ÀS VEZES (2)	REPITADAS VEZES (3)	SEMPRE (4)
Por causa de problemas com os seus dentes, sua boca ou dentadura					
Você teve problema para falar alguma palavra?					
Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?					
Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
Você sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento?					
Você ficou preocupado(a)?					
Você se sentiu estressado(a)?					
A sua alimentação ficou prejudicada?					
Você teve que parar suas refeições?					
Você encontrou dificuldade para relaxar?					
Você se sentiu envergonhado(a)?					
Você ficou irritado(a) com outras pessoas?					
Você teve dificuldade para realizar as suas atividades diárias?					
Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?					
Você ficou totalmente incapaz de fazer as suas atividades diárias?					
<b>TOTAL</b>					

## ANEXO 6 – ACEITE COEP-UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOPATOLÓGICOS À DOR OROFACIAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA MUCOSA ORAL

**Pesquisador:** Camila Magalhães de Almeida Lello

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 40980820.9.0000.6149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.520.462

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de estudo observacional transversal prospectivo e será realizado em parceria com o Instituto Mário Penna (IMP), Belo Horizonte/MG. Serão recrutados 80 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas da mucosa oral em tratamento no ambulatório do IMP de acordo com os critérios de elegibilidade. Os pacientes recrutados serão submetidos aos instrumentos de medida antes do tratamento quimiorradioterápico: questionários para obtenção de dados sociodemográficos e clínicos, avaliação da dor orofacial e qualidade de vida. Dados clínicos adicionais serão obtidos através de consulta ao prontuário médico e amostras de lesões

oriundas de biópsia ou cirurgia para diagnóstico ou tratamento do câncer serão cedidos pelo IMP e analisados histologicamente. A análise histológica avaliará inflamação e outras alterações patológicas e será realizada Imuno-histoquímica para investigação de marcadores inflamatórios e imunológicos. O projeto conta com a colaboração de pesquisadores do IMP, apresenta viabilidade financeira e cronograma adequado.

Os critérios de inclusão incluem o diagnóstico de carcinoma de células escamosas da mucosa oral (cavidade oral e orofaringe), idade entre 18 e 70 anos e aceitação em participar voluntariamente do estudo (assinatura do TCLE).

Os critérios de exclusão incluem incapacidade de compreender e/ou realizar algum procedimento, outro tipo histológico de carcinoma oral ou estabelecimento do OSCC, diagnóstico de outro tipo de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. B1 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4692

E-mail: coep@proqui/ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Contribuição do Paciente: 4.028.482

câncer, outras causas de dores orofaciais (cárie, doença periodontal, dor neuropática), História de trauma facial recente, distúrbios neurológicos e outras causas principais de cefaleia e não aceitação em participar voluntariamente da pesquisa (recusa em assinar o TCLE).

O projeto apresenta relevância para as áreas de Dor Orofacial e Oncologia.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar a associação entre aspectos clínicos e imunopatológicos à dor orofacial e qualidade de vida em pacientes com carcinoma de células escamosas da mucosa oral.

**Objetivo Secundário:**

- Caracterizar a dor orofacial (mecanismo fisiopatológico, intensidade, qualidade, frequência) presente nos pacientes com OSCC; - Associar parâmetros clínicos e patológicos (intensidade do infiltrado inflamatório, invasão perineural, comprometimento linfonodal, estadiamento e metástases) à dor e qualidade de vida em pacientes com carcinoma de células escamosas da mucosa oral;- Associar marcadores inflamatórios e imunológicos (marcador de macrófagos CD68, marcadores de subpopulações de linfócitos CD8, CD4, FOXP3, marcadores de inibição da resposta imune PD1, PDL1 e PDL2) à dor e qualidade de vida em pacientes com carcinoma de células escamosas de mucosa oral.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Segundo o pesquisador:**

"Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos. O preenchimento dos questionários acontecerá em ambiente que garanta conforto e evite qualquer constrangimento. Os questionários serão respondidos em forma de entrevista por meio da leitura e da marcação das respostas à caneta, com liberdade de responder ou não, com duração total aproximada de 20 a 30 minutos. Essa etapa pode gerar algum constrangimento e desconforto, mas, caso isso ocorra, vamos interromper a entrevista e a mesma só retornará caso você deseje. As entrevistas e os exames serão realizados por cirurgiões-dentistas especialistas em Distúrbio Temporomandibular e Dor Orofacial devidamente treinados."

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad B1 2006  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4692 E-mail: coep@proq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Contribuição do Pensar: 4.028.482

**Benefícios:**

"A pesquisa tem como objetivo contribuir para o entendimento sobre a relação existente entre dor na região da face e na boca, a qualidade de vida e o tipo de câncer. Dessa forma, pretende-se compreender se as características do câncer e os sintomas apresentados poderiam ajudar a definir quem responde melhor ao tratamento quimiorradioterápico. Sendo assim, o benefício desta pesquisa é contribuir para o direcionamento de futuros tratamentos para o câncer de boca."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de pesquisa que será executado pela aluna de mestrado Francine Barros de Oliveira do Programa de Pós-Graduação em Psicologia/UFMG. O projeto tem como objetivo avaliar a associação entre aspectos clínicos e imunopatológicos à dor orofacial e qualidade de vida em pacientes com carcinoma de células escamosas da mucosa oral. Serão recrutados 60 pacientes atendidos no ambulatório do IMP com diagnóstico de carcinoma de células escamosas da mucosa oral dos estádios III e IV que serão submetidos a terapia neoadjuvante (radioterapia convencional, hipo ou hiperfracionada associada a quimioterapia) ou terapia paliativa.

Dados sociodemográficos e clínico-patológicos serão coletados por meio de questionário estruturado e consultas aos prontuários. Os indivíduos recrutados serão submetidos à avaliação de dor orofacial e qualidade de vida por instrumentos validados antes do tratamento quimiorradioterápico no IMP. Todos os dados oriundos de biópsias ou cirurgias realizadas para o diagnóstico dos pacientes serão analisadas histologicamente e marcadores inflamatórios e imunológicos serão investigados por imuno-histoquímica. Será investigada a associação entre os aspectos clínicos e imunopatológicos e a dor orofacial e a qualidade de vida.

Análise histopatológica: lâminas histológicas oriundas de biópsias ou cirurgias realizadas para o diagnóstico dos pacientes serão cedidas sendo analisadas qualitativa e quantitativamente, quanto à intensidade do infiltrado inflamatório, necrose, invasão linfovascular e perineural. A investigação dos marcadores inflamatórios e imunológicos será realizada por imuno-histoquímica utilizando-se os seguintes anticorpos monoclonais / policlonais primários de coelho anti-humano: marcador de macrófagos CD68, Imune checkpoints anti-PD1, anti-PDL1 e anti-PDL2 e de subpopulação de linfócitos CD8, CD4 e FOXP3).

A análise dos dados será feita por meio do IBM SPSS Statistics, com nível de significância de 5%. Serão utilizadas técnicas de estatística descritiva e as medidas de associação serão feitas pelo teste t de Student, Mann-Whitney, Wilcoxon ou qui-quadrado.

**Desfecho Primário:**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2006  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4692 E-mail: coesp@proq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.028.482

Dor orofacial, qualidade de vida, aspectos clínicos e imunopatológicos.

Tamanho da Amostra no Brasil: 80

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco. Blocos de parafina e lâminas histológicas oriundas de biópsias ou cirurgias realizadas para diagnóstico ou tratamento dos pacientes serão utilizadas para análise histopatológica e imunohistoquímica. As lâminas serão cedidas pelo setor de Anatomia Patológica do Hospital Luxemburgo/IMP ou

entregues ao setor pelo paciente que realizou biópsia em outro serviço após solicitação. Portanto, a própria pesquisa não realizará procedimentos

para coleta de material biológico, mas utilizará materiais já coletados para fins de diagnóstico. As lâminas contendo lesões dos pacientes serão

transferidas do IMP para o ICB/UFMG para análise, documentação e armazenamento.

Previsão de término do projeto: 28/02/2022

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados na sua apresentação. Foram anexados os seguintes documentos:

- Informações básicas do projeto;
- Carta de anuência do Instituto Mário Penna, assinada pelos diretores Administrativo e do NEP;
- Folha de Rosto assinada pelo diretor do ICB;
- TCUD devidamente assinado;
- Termo de Constituição de Bioterrestório;
- Aprovação da Departamento de Morfologia do ICB/UFMG;
- Parecer consultado do Depto de Morfologia ICB/UFMG;
- TCLE realizado de acordo com as recomendações das resoluções específicas;
- Projeto Completo.

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1651610.pdf: Centros Coparticipantes: Hospital Luxemburgo / Fundação Mário Penna/ Associação Mário Penna - MG

#### Recomendações:

Solicita-se as modificações no texto do TCLE:

- Onde consta "sem assegurado o direito a indenização", substituir a afirmativa por "Sr.(a) tem o direito de requerer indenização", pois foi declarado apenas financiamento própria para pesquisa sem qualquer declaração sobre qualquer seguro para a pesquisa.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2006  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4692 E-mail: coesp@proqui/ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Contribuição do Parecer: 4.628.482

- No TCLE, retirar a afirmativa "valendo a desistência a partir da data da formalização" na frase onde esclarece sobre possibilidade de retirar o consentimento, pois ao retirar o consentimento o participante pode solicitar que nenhum dado que forneceu seja utilizado, mesmo se referindo a data anterior a decisão de retirada de consentimento.

Em próxima emenda, inserir na Plataforma Brasil o TCLE corrigido.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadaptações:**

Somos, SMJ, favoráveis a aprovação do projeto "Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOPATOLÓGICOS À DOR OROFACIAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA MUCOSA ORAL"

Pesquisador Responsável: Camilla Magalhães de Almeida Lofe

**Considerações Finais e critério do CEP:**

De acordo com a Norma Operacional 01/2013, de 30 de setembro de 2013, o CEP aguarda a resposta até 30 (trinta) dias a partir da entrega desta parecer via Plataforma Brasil, para que o pesquisador atenda às pendências. Ao final deste prazo o projeto será arquivado. Solicita-se, ainda, que uma carta resposta seja enviada, via Plataforma Brasil, de forma ordenada, conforme os itens das considerações deste parecer, incluindo-se também a localização das possíveis alterações no protocolo, inclusive no TCLE.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1851810.pdf	14/12/2020 08:08:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuncia_IMP_Proj_Francine_2.pdf	14/12/2020 08:08:20	Camilla Magalhães de Almeida Lofe	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Proj_Francine_2_FINAL.pdf	28/10/2020 10:28:52	Camilla Magalhães de Almeida Lofe	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Proj_Francine_2.pdf	28/10/2020 10:28:48	Camilla Magalhães de Almeida Lofe	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_biorrepositorio_Proj_Francine_2_pag_2.pdf	28/10/2020 10:28:36	Camilla Magalhães de Almeida Lofe	Aceito
Declaração de Instituição e	Termo_biorrepositorio_Proj_Francine_2_pag_1.pdf	28/10/2020 10:28:28	Camilla Magalhães de Almeida Lofe	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2006  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4892 E-mail: coep@proq.ufmg.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.026.482

Infraestrutura	Termo_biorrepositorio_Proj_Francis_2 pag_1.pdf	26/10/2020 10:26:26	Camilla Magale de Almeida Lobo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_Depta_Proj_Francis_2.pdf	26/10/2020 10:25:56	Camilla Magale de Almeida Lobo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Depta_Proj_Francis_2.pdf	26/10/2020 10:25:50	Camilla Magale de Almeida Lobo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Proj_Francis_2.pdf	26/10/2020 10:25:32	Camilla Magale de Almeida Lobo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_Francis_2.pdf	26/10/2020 10:25:15	Camilla Magale de Almeida Lobo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 02 de Fevereiro de 2021

---

Assinado por:  
Cristina Caram Palva Fontainha  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2006  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4692 E-mail: conep@proq.ufmg.br