MARIA TERESA ASSUMPÇÃO MACHADO SODRÉ

**Avaliação da imunidade celular em pacientes com carcinoma
epidermóide de cabeça e pescoço e sua correlação com
nutrição, tamanho tumoral e recidiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Dr. Pedro Michaluart Júnior

São Paulo

2006

Para os meus amores,
Guilherme e Marcelo, fontes de alegria
equilíbrio e inspiração constantes

Agradecimentos

Ao pequeno Guilherme, e ao meu amor Marcelo, pelo incentivo diário a cada sorriso e palavra de carinho.

Aos meus pais, Maria Heloisa e João, pelo exemplo, oportunidade, apoio e amor incondicional.

À minha tia Maria do Carmo, pelo carinho, conforto e exemplo de determinação.

Ao meu irmão, Fernando, pela solicitude ao ajudar na ilustração deste trabalho.

Ao Dr. Pedro Michaluart Jr, meu orientador e amigo, pelo exemplo, capacidade crítica e participação fundamental no desenvolvimento desta tese.

Ao Prof. Dr. Alberto R. Ferraz, pela oportunidade e formação de excelência.

Ao Prof. Dr. Marcos R. Tavares, pelo apoio, por vezes, determinante, e pela amizade sincera e sem par.

Ao Dr. Marco Aurélio Kulcsar, Dr. Marcelo D. Durazzo e Dr. Fábio L. M. Montenegro, pelo convívio amigo e pelas preciosas orientações, por ocasião da qualificação deste trabalho.

Ao Dr. Kald Abdallah pelo auxílio inicial na concepção deste trabalho.

À Dra. Regina L. E. Gomes pelo importante auxílio na medida dos volumes tumorais pela tomografia computadorizada.

Ao Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo e Dra. Isabela J. Martins Bensenor, pela disponibilidade, atenção e incentivo à iniciação estatística.

À Sra. Cirene Silva pelo fundamental auxílio na coleta dos dados.

Ao Sr. Serafim Fidalgo e funcionários do Ambulatório de Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela simpatia sempre presente e pela grande importância na realização e leitura dos testes cutâneos.

À Sra. Marinalva de Souza Aragão pelo auxílio na confecção da ficha catalográfica.

À Srta. Kariane P. Fernandes e Sra. Lica Arakawa, pela cumplicidade, apoio e carinho.

Às secretárias Eliane F. M. Gazetto, Marisa Conceição de Moraes e Paula Lages Eduardo, pela presteza e eficiência demonstradas sempre que solicitadas.

Aos pacientes, todo o meu respeito e gratidão, pela confiança e participação, com a certeza de que são a partida e a chegada deste estudo.

Aos amigos, colegas e residentes do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuíram direta ou indiretamente na confecção deste trabalho e cujo nome não foi citado, o meu agradecimento.

“Um dia você aprende que...
Existe uma diferença, a sutil diferença entre
dar a mão e acorrentar a alma.
Que amar não significa apoiar-se,
que companhia nem sempre significa segurança.
Que nem sempre é suficiente ser perdoado por alguém,
algumas vezes, você tem que aprender a
perdoar a si mesmo.
Que verdadeiras amizades continuam a crescer
mesmo a longas distâncias.
E o que importa não é o que você tem na vida,
mas quem você tem na vida.”

William Shakespeare

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1.	Objetivos	3
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1.	Câncer e imunidade	4
2.1.1.	Histórico	4
2.1.2.	Imunidade celular e evasão tumoral	6
2.1.3.	Câncer de cabeça e pescoço e imunidade	7
2.1.4.	Imunossupressão em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço	12
2.1.5.	Avaliação da imunidade celular em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço	14
2.2.	Resposta de hipersensibilidade do tipo tardio	17
2.2.1.	Histórico	17
2.2.2.	Testes cutâneos, PPD e métodos	18
2.2.3.	Anergia	23
2.2.4.	Aspectos relacionados à vacinação	25
2.3.	Nutrição e câncer	26
2.3.1.	Conceitos e aspectos epidemiológicos	26
2.3.2.	Nutrição e imunidade	28
2.3.3.	Nutrição e câncer de cabeça e pescoço	29
2.3.4.	Avaliação nutricional	31
2.3.4.1.	Antropometria	33
2.3.4.2.	Composição corpórea	34
2.3.4.3.	Crítérios bioquímicos	35
2.3.4.3.1.	Proteínas plasmáticas	36

2.3.4.3.2.	Contagem total de linfócitos	37
3.	MÉTODOS	39
3.1.	Seleção de pacientes	40
3.2.	Termo de consentimento livre e esclarecido	41
3.3.	Entrevista clínica e protocolo de estudo	42
3.4.	Avaliação da imunidade celular	43
3.5.	Avaliação nutricional	46
3.5.1.	Antropometria	46
3.5.2.	Composição corpórea	47
3.5.3.	Critérios bioquímicos	48
3.6.	Avaliação do tamanho tumoral	49
3.7.	Análise estatística	50
4.	RESULTADOS	51
4.1.	Características demográficas de casos e controles	51
4.1.1.	Controles	51
4.1.2.	Casos pré-tratamento	52
4.1.3.	Casos pós-tratamento sem doença	52
4.1.4.	Casos pós-tratamento com doença	53
4.2.	Características do estado nutricional e da imunidade celular de casos e controles	56
4.2.1.	Controles	56
4.2.2.	Casos pré-tratamento	57
4.2.3.	Casos pós-tratamento sem doença	59
4.2.4.	Casos pós-tratamento com doença	60
4.3.	Avaliação dos critérios nutricionais e da imunidade celular de acordo com a idade	65
4.4.	Avaliação da resposta aos testes cutâneos de acordo com critérios nutricionais	67
4.5.	Avaliação dos critérios nutricionais e da imunidade celular de acordo com o tratamento	69
4.6.	Avaliação dos critérios nutricionais e da imunidade celular de acordo com os estádios clínicos	73

4.7.	Avaliação da resposta aos testes cutâneos de acordo com o tamanho tumoral	75
5.	DISCUSSÃO	78
6.	CONCLUSÕES	89
7.	ANEXOS	90
	Anexo A	90
	Anexo B	91
	Anexo C	95
	Anexo D	99
	Anexo E	100
	Anexo F	109
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCG	bacilo de Calmette-Guérin
C	cirurgia
MHC	complexo de histocompatibilidade principal
CTL	contagem total de linfócitos
PPD	derivado protéico purificado
2,4DNCB	2,4dinitroclorobenzeno
et al.	e outros
TGF- β	fator de crescimento tumoral- β
TNF	fator de necrose tumoral
PHA	fitohemaglutinina
IM	índice de massa corpórea
IL-10	interleucina-10
LAK	linfocinas ativadoras de células natural killers
MM	massa magra
NK	natural killers
PGE ₂	prostaglandina E ₂
QT	quimioterapia
RT	radioterapia (na tabela 5)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
HIV	vírus da imunodeficiência adquirida

LISTA DE SÍMBOLOS

cm ²	centímetro quadrado
cm ³	centímetro cúbico
g/dL	grama por decilitro
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
<	menor que
m	metro
mil/mm ³	mil por milímetro cúbico
mAs	miliampères
mm	milímetro
n	número de casos
%	porcentagem ou por cento
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kv	quilovolt
U.T.	unidade tuberculínica

Resumo

Sodré, MTAM. *Avaliação da imunidade celular em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço e sua correlação com nutrição, tamanho tumoral e recidiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 127p.

INTRODUÇÃO: a imunidade celular de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço tem sido foco de muitos estudos nas últimas décadas. As alterações do sistema imune parecem estar relacionadas com a progressão da doença. A avaliação da imunidade celular desses casos é necessária para programar estratégias de imunoterapia. A deficiência nutricional, o tamanho tumoral e a recidiva são fatores que também podem estar relacionados com a piora imunitária e clínica. O objetivo deste trabalho foi verificar se portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço têm imunidade celular e estado nutricional diferente de controles e sua correlação com tamanho tumoral e recidiva.

MÉTODOS: foram avaliados 155 pacientes admitidos nos serviços de cirurgia de cabeça e pescoço e cirurgia geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 16 de agosto de 2005 a 31 de julho de 2006. Houve 52 controles e 103 casos com diagnóstico de carcinoma epidermóide de trato aerodigestivo alto, subdivididos em 29 casos pré-tratamento, 47 pós-tratamento sem doença e 27 pós-tratamento com doença. Foi realizada entrevista clínica, contendo dados demográficos, presença de tabagismo, etilismo e co-morbidades, e avaliado o índice de Karnofsky. Dados do tumor e tratamento foram anotados. Foi realizada avaliação nutricional antropométrica, através da medida do peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC). A avaliação da composição corpórea foi feita através de bioimpedância elétrica, utilizando-se a porcentagem de massa magra em homens e mulheres. Os critérios bioquímicos usados foram concentração plasmática de albumina e contagem total de linfócitos (CTL). A avaliação da imunidade celular foi feita através de testes cutâneos com 3 antígenos (PPD, tricofitina e candidina). O tamanho tumoral também foi medido. A análise estatística foi feita através de média, desvio padrão, ANOVA e Bonferroni para variáveis numéricas e teste qui-quadrado de Pearson para as categóricas.

RESULTADOS: As médias de IMC, albumina e CTL foram diferentes entre os grupos ($p < 0,0001$), sendo que os recidivados diferiram nos 3 critérios nutricionais dos outros grupos, com média menor. Quanto à resposta aos testes cutâneos, comparando-se todos os grupos, não houve diferença ($p = 0,08$). Quando comparados os grupos 2 a 2, no entanto, houve diferença entre controles e recidivados ($p = 0,02$) e casos pré-tratamento e recidivados ($p < 0,002$). A idade não alterou a positividade ao teste cutâneo nos casos, porém ela foi diferente nos controles, com idosos apresentando mais anergia em relação a adultos ($p = 0,04$). A resposta aos testes cutâneos não foi diferente de acordo com o estado nutricional e com o tipo de procedimento realizado. Porém, nos casos pós-tratamento sem doença, a média de IMC e CTL diferiu entre

grupos tratados por cirurgia e os que incluíram, além de cirurgia, radioterapia ($p < 0,05$). O estágio clínico não apresentou relação com a nutrição e imunidade. A resposta ao teste cutâneo também não foi diferente de acordo com o tamanho tumoral. **CONCLUSÕES:** Pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço têm estado nutricional diferente de controles, sendo pior nos casos recidivados. Houve diferença de porcentagem de anergia entre os recidivados, quando comparados com controles e casos pré-tratamento, sendo maior nos primeiros. Não houve relação da imunidade celular com o estado nutricional e com o tamanho tumoral.

Descritores: 1.Imunidade celular. 2.Carcinoma de células escamosas. 3.Neoplasias de cabeça e pescoço. 4.Avaliação nutricional. 5.Recidiva.

Summary

Sodré, MTAM. *Avaliation of the cellular imunity in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and its correlation with nutrition, tumor size and recurrence* [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil);2006.127p.

INTRODUCTION: the cellular immunity of patients with head and neck cancer has been studied for many authors at the last decades. The alterations of the immune system seems to be related with the progress of the disease. The avaliation of the cellular immunity at these patients is necessary in order to program strategies of immunotherapy. Malnutrition, tumor size and recurrence are related to a worse immunity and clinical outcome. This study was intended to verify if patients with squamous cell carcinoma of the head and neck have different cellular immunity and nutrition from others that do not have cancer, and their correlation with tumor size and recurrence. **METHODS:** there were 155 patients admitted at Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School, from August, 2005 to July, 2006. There were 52 controls and 103 cases with squamous cell carcinoma of the head and neck, which were divided in cases pretreatment (n=29), posttreatment without evidence of disease (n=47) and with recurrence (n=27). All patients were interviewed. Questions about age, sex, smoking, drinking and comorbidities were asked. The Karnofsky status performance was evaluated. Tumor's site, stage and treatment were noted. Nutritional assessment with anthropometric measures as weight, height and body mass coefficient (BMC) was done. Electrical bioimpedance was used to get men and women thin mass percentage. The level of albumin and total lymphocyte count (TLC) were used as biochemical criterias of nutrition. The cellular immunity was checked by the pattern of response to skin tests with 3 antigens (PPD, tricophitin and candidin). Tumor size was measured. Statistics were performed with median, ANOVA and Bonferroni for numeric variables and with Pearson's chi-square test for the string ones. **RESULTS:** The medians of BMC, albumin and TLC were different between cases and controls ($p < 0,0001$), and patients with recurrence had all nutritional criterias lower than the others. Skin tests were different, and cases with recurrence were more anergic than controls. Age does not alter the skin test response in cases, but in controls, patients with age above 65 years had more anergy than the others ($p = 0,04$). Skin tests response was not different in relation of nutritional status and with the treatment used in cases that were treated. But, in cases treated and without evidence of recurrence, the nutritional status was different for all criterias. Stage of the tumour does not reveal any relation with nutrition and cellular immunity. So do the cellular immunity for tumor size. **CONCLUSIONS:** patients with squamous cell carcinoma of the head and neck have nutritional status different from controls, and worse at the patients with recurrence. There was no difference at the cellular immunity relationated with tumor size and nutritional status.

Descriptors: 1.Immunity, cellular. 2.Carcinoma, squamous cell. 3.Head and neck neoplasms. 4.Nutritional assessment. 5.Recurrence.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço representa aproximadamente 5% de todos os tipos de câncer, e mais de 900.000 casos novos são diagnosticados anualmente em todo o mundo. É o sexto tumor mais freqüente. Mais de 90% dos tumores de cabeça e pescoço no mundo ocidental, correspondem ao carcinoma epidermóide.¹

Nos Estados Unidos da América, as estimativas para o ano de 2005 foram de 29.370 novos casos de câncer de cavidade oral, ocasionando 7.320 óbitos.²

No Brasil o Ministério da Saúde relatou que 4,06% dos óbitos causados por câncer tiveram origem na cavidade oral e 3,08% na laringe, no período entre 1995 e 1999.³ A estimativa oficial é de mais de 13.500 novos casos de câncer de cavidade oral no ano de 2006.⁴

O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço acomete principalmente tabagistas e etilistas. A localização deste tumor e seu processo de metastatização loco-regional levam a características particulares, no que tange a imunidade e a nutrição de seus portadores. O seu tratamento compreende a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e ainda a combinação entre elas. Mas, mesmo com avanços cirúrgicos, com novas modalidades radioterápicas e com a melhora na abordagem quimioterápica, a sobrevida de pacientes com tumores avançados e recidivados pouco se alterou.

Muito se evoluiu a respeito da imunobiologia tumoral, conhecendo-se mecanismos de iniciação, promoção e progressão deste tipo de tumor. No entanto, a imunidade do hospedeiro permanece ainda pouco obscura. Na década de 70, muitos estudos surgiram nessa linha, iniciando a corrente de imunoterapia. Com o passar dos anos, a imunoterapia ganhou corpo e no advento do século XXI ela perfila como uma possibilidade terapêutica a mais no arsenal contra o câncer. Nesse sentido, a avaliação do perfil imune do paciente com câncer é necessária para programar estratégias de incitação de resposta imune, o que é feito pelas vacinas antitumorais. Elas têm como função levar o hospedeiro a reconhecer antígenos já sensibilizados que são colocadas dentro de células tumorais, para que então haja uma resposta imune contra elas. Nesse contexto, a competência do sistema imune celular do paciente é fundamental para que, ao incitar uma resposta de memória imunológica pela vacina, ele seja apto a responder, reconhecendo antígenos e fazendo uma resposta a eles.

A imunidade celular desses pacientes parece estar alterada em algum momento, podendo piorar com a progressão da doença. A deficiência nutricional, por sua vez, poderia também estar relacionada com uma piora imunitária e com a piora clínica.

Para avaliar a imunidade celular desses pacientes e correlacioná-la a fatores como estado nutricional, tipo de tratamento, tamanho tumoral e recidiva, propôs-se este estudo.

1.1. OBJETIVOS:

1. Investigar se portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço têm imunidade celular e estado nutricional deficientes em relação a controles;
2. Verificar se pacientes tratados de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço sem evidência de doença têm imunidade celular e estado nutricional diferentes daqueles que têm doença recidivada;
3. Observar se há relação do tamanho tumoral com a imunidade celular em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço;
4. Correlacionar estado nutricional com imunidade celular nos grupos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. CÂNCER E IMUNIDADE

2.1.1. HISTÓRICO

A primeira descrição de que o sistema imune deve responder ao tecido tumoral apareceu no século XVIII, quando se notou que infecções febris em pacientes com câncer estavam associadas a casos de remissão da doença.⁵ Neste mesmo século na década de 90, William Coley se interessou por um caso, em particular, de um paciente que teve remissão completa do câncer após dois ataques de erisipela, causados por infecção aguda pelo *Streptococcus pyogenes*. Coley, então, injetou culturas estreptocócicas, providas por Robert Koch, em pacientes com câncer e observou regressão tumoral em alguns casos. Seus achados foram publicados em 1893,⁶ e foi o primeiro artigo a dar importância a imunoterapia no tratamento do câncer. A “toxina de Coley”, porém, não foi muito aceita pela comunidade científica, provavelmente pela gravidade da febre causada e baixa taxa de cura.

A descrença na imunoterapia, nos anos subseqüentes, foi descrita por Woglom em 1929, quando escreveu que “seria tão difícil rejeitar a orelha

direita e deixar a esquerda intacta, quanto imunizar um paciente contra o câncer”.⁷

Em 1949, Burnet e Fenner publicaram uma teoria de tolerância imunológica, pela qual o sistema imune seria incapaz de responder a antígenos tumorais, visto que ele não seria apto a distinguir células transformadas das normais.⁸

Em contraste com a sua própria afirmação, Burnet, em 1967, publicou a teoria da “vigilância imunológica”,⁹ também descrita por Thomas,¹⁰ que dizia que os linfócitos são células vigilantes, identificadoras e eliminadoras das tumorais.

Nas décadas de 70 a 90, pouco se avançou no conhecimento da imunoterapia, pelos poucos sucessos alcançados em estudos que se seguiram aos de Burnet. Em 1980, a imunoterapia era considerada uma terapêutica com pouca ou nenhuma chance de sucesso.

Na década de 90, estudos de imunidade celular foram retomados. Desde 1995, existem muitos estudos que indicam que as células dendríticas, quando ativadas apropriadamente e apresentadas a antígenos tumorais, podem eficientemente desencadear imunidade celular específica contra o tumor.^{11,12}

2.1.2. IMUNIDADE CELULAR E EVASÃO TUMORAL

Estudos experimentais têm demonstrado a presença de diversos mecanismos que contribuem para a imunidade do hospedeiro, através da destruição de células transformadas ou pela criação de ambiente local que suprima o crescimento tumoral. Existem dois mecanismos principais de controle tumoral: o que depende da apresentação de antígenos pelas moléculas MHC e a resposta inespecífica pelas células T natural killers (NK). Eles ganharam maior importância quando foi descoberto o mecanismo de apresentação de antígenos e o seu reconhecimento pelos linfócitos T.¹³

Células tumorais, no entanto, crescem, invadem e se metastatizam, apesar da resposta inicial e ativa normal do sistema imune.¹⁴ Para isso, é necessário que haja mecanismos de escape tumoral. A disfunção e apoptose de linfócitos T e de células dendríticas, a perda da capacidade de reconhecer células tumorais pelo sistema imune e a resistência do tumor à intervenção imune são fatores relacionados a esse fato.¹⁵

A imunosseleção é um fator comum na progressão tumoral. Mecanismos de evasão tumoral incluem perda da regulação de expressão de MHC classe I ou dos antígenos tumorais pelo próprio tumor,¹⁶ produção de citocinas imunossupressoras (TGF- β , IL-10 e PGE₂)¹⁷ e, mais controversamente, a eliminação das células T por apoptose induzida através de moléculas nas células tumorais (FasL).¹⁸

Entre os mecanismos de escape tumoral, a perda da expressão de MHC classe I é um importante fenômeno observado em tumores humanos.¹⁶ Esta estratégia de escape tumoral permite ao tumor se comportar como um alvo inalcançável às células efetoras. Isto não é surpreendente uma vez que os genes do MHC controlam a síntese de moléculas que são o centro da função imune mediada por linfócitos T e células NK. As alterações fenotípicas do MHC classe I exercem um papel fundamental no cenário tumor-hospedeiro, uma vez que são cruciais para a apresentação de antígenos para as células T e modulação da atividade de células NK.¹⁹ A taxa de perda de MHC classe I em alguns tumores é de cerca de 100%, alcançando 70% em carcinomas de laringe.²⁰

Garcia et al., em 2001, demonstraram, em estudo experimental, que a expressão de MHC classe I foi dependente do estado imune do hospedeiro.²¹ Deste modo, a decisão para a entrada de um paciente em um protocolo de imunoterapia deve incluir a análise prévia do seu perfil imune, no sentido de que ele possa apresentar esse mecanismo intacto.

2.1.3. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E IMUNIDADE

Evidências recentes da presença de defeitos funcionais e de apoptose presentes em áreas infiltradas por tumor e células T circulantes em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço demonstram o

fato de que sua resposta antitumoral está comprometida. Ao que parece, o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço efetivamente escapa do sistema imune do hospedeiro e corrompe a sua resposta por meio de diferentes mecanismos.

Ele apresenta particularidades quanto ao seu microambiente específico: presença regional de múltiplas células imunes e a proximidade dos linfonodos cervicais. Porém, o papel das células e do sistema imune em geral, no desenvolvimento desse câncer, não está claro. Enquanto, a origem do processo tumoral está claramente associada ao contato de carcinógenos (tabaco e álcool) na mucosa do trato aerodigestivo alto e a sua progressão a uma série de alterações genéticas²², a sobrevivência da célula alterada depende da sua capacidade de resistir às células imune efectoras.

O desenvolvimento do câncer se dá, em parte, pela falha do sistema imune em impedir a progressão e o desenvolvimento tumoral, fato que pode ser responsável pelo sucesso limitado das terapias biológicas para controle do câncer. As vacinas antitumorais não atingiram os resultados esperados, apesar do aumento no conhecimento acerca da biologia molecular e imunobiologia desses tumores. Isto ocorre, em parte, porque os tumores em geral, e o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço em particular, desenvolveram múltiplas estratégias para alterar a atividade do sistema imune.

A presença do tumor parece exercer um efeito supressor local e sistêmico na atividade antitumoral. Não apenas disfunção, mas a morte de

células imune efetoras é observada em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço avançado.¹⁵

A perda da expressão de MHC classe I e de componentes da maquinaria processadora de antígenos nas células tumorais é uma deficiência comum em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço,²³ o que torna possível que ele possa progredir se escondendo do sistema imune do hospedeiro.

A principal resposta imune deprimida em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço é a mediada por células.^{24,25} Deficiências de células NK estão bem documentadas em contagem sangüínea e local. Do ponto de vista sistêmico, essa diminuição está associada com o estágio clínico do tumor.^{26,27} A atividade de células NK nesses pacientes é geralmente baixa, tanto no tecido tumoral como nos linfonodos,²⁸ e está diretamente correlacionada com o intervalo livre de doença²⁹ e inversamente relacionado com o risco de desenvolver metástases.³⁰ Schantz et al., em 1990, demonstraram que pacientes com baixa atividade de células NK têm maior risco de doença loco regional e metástases à distância na recidiva após o tratamento definitivo. O valor preditivo é ainda maior nos portadores de tumores com menor grau de diferenciação, possivelmente como consequência à perda da expressão de antígenos MHC de classe I.³¹ Esse fato não foi correlacionado com o estágio tumoral em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, mas com o seu grau de diferenciação, sendo mais observado em tumores de baixo grau. Isto pode indicar o pior prognóstico para tumores indiferenciados de cabeça e

pescoço.³² Esteban et al., em 1998, demonstraram que, em tumores de baixo grau, havia uma tendência à perda do MHC classe I e II. É interessante que não houve diferença significativa entre o tumor primário e as metástases linfonodais.^{33,34} A presença de linfonodos regionais como principais marcadores de prognóstico em tumores de cabeça e pescoço não apresentou influência na perda da expressão de MHC. Assim como o estágio TNM.³²

Os linfócitos que infiltram o tecido tumoral são células T ativadas, comprometidas funcionalmente, que em portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço são menos competentes daquelas obtidas da circulação de doadores sãos, da mesma forma quando comparadas com as que infiltram lesões inflamatórias.³⁵

As alterações da resposta imune celular desses pacientes certamente ultrapassam o micro ambiente tumoral, uma vez que tanto defeitos funcionais como morte de linfócitos foram observados no sangue periférico de pacientes com tumores avançados desta região.^{36,37,38} Células mononucleares do sangue periférico desses pacientes desenvolvem apoptose, espontaneamente, em meios de cultura em 12 a 24 horas, o que não ocorre com células de doadores sãos.³⁷ Mais importante do que isto, uma proporção substancial de células CD3+ se liga a um marcador de apoptose precoce (anexina V) e apresenta atividade de caspase aumentada,³⁶ o que indica que estas células estão predestinadas a entrar em apoptose. O fato do tumor não só desarmar o sistema imune, mas eliminar o CD3+ através de apoptose precoce, sugere que haja um rápido

turnover de linfócitos e talvez linfopenia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Células T CD8+ específicas tumorais são particularmente sensíveis a apoptose em pacientes com câncer.¹⁵ Pacientes com recorrência ou segundo primário têm o maior nível de T CD8+ que se liga a anexina e a contagem de células T está profundamente diminuída.³⁹ Em um estudo feito por Kuss et al., em 2004, com 48 pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço em atividade e 98 sem evidência de doença, todos submetidos a tratamento prévio, o número absoluto de CD3+, CD4+ e CD8+ foram significativamente menores em comparação com o grupo controle.³⁹ Outro estudo, realizado por Kim et al., também em 2004, com 128 pacientes, destes, 42 com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço em atividade, 35 tratados sem doença e 51 controles, observou-se que a medida da ligação de anexina, marcador de apoptose, foi diferente em pacientes com tumores de boca. Porém, não houve diferença quando comparados os tratados sem doença dos recidivados.⁴⁰

Neste cenário, o objetivo mais crítico, na tentativa de aprimorar o tratamento desses pacientes, é o de proteger as células efetoras antitumorais e restaurar a função imune normal.

O conceito de imunoterapia para câncer é baseado no fato de que estruturas antigênicas expressas pelo tumor poderiam ser usadas em terapias baseadas no sistema imune autólogo ou na aplicação de reagentes imunoterapêuticos.

As células dendríticas são as melhores apresentadoras de antígenos naturais. A introdução destas células modificadas como vacina no

tratamento adjuvante de pacientes com câncer de cabeça e pescoço oferece a oportunidade de regenerar células imune efetoras capazes de eliminar células tumorais residuais e estabelecer uma memória específica tumoral para aqueles que não tenham outra opção terapêutica disponível. No futuro, depois de estudados os efeitos tóxicos, este tipo de terapia vacinal poderá ser aplicada a pacientes com tumores menos avançados, que serão aqueles com maior número de células imune precursoras. Claramente, o objetivo da vacina é a expansão e manutenção de uma memória longa e específica ao tumor. Porém, estas vacinas são aplicadas em pacientes cujo sistema imune, incluindo homeostase de linfócitos, está comprometido.

2.1.4. IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço são freqüentemente idosos, etilistas e desnutridos. O fato de uma inespecífica imunossupressão observada nesses pacientes^{25,41} ser o fator etiológico no desenvolvimento do câncer, o resultado dessas variáveis descritas, ou ainda uma combinação de ambas, é ainda um enigma.

Outros fatores, que não da relação tumor-hospedeiro, podem afetar a imunidade celular. Tais como, idade, desnutrição, etilismo, cirurgia, radioterapia, quimioterapia e até mesmo estresse e depressão.

Van den Brande et al., em 2002, estudaram o efeito da idade na resposta imune celular ao teste tuberculínico, com 91 pacientes acima de 65 anos e 53 com idade entre 18 e 59 anos e não observaram diferença atribuída a idade.⁴²

A desnutrição protéico-calórica está associada com a piora da imunidade tanto celular como humoral.^{43,44,45,46} Pacientes com boa nutrição e imunidade responderão melhor ao tratamento em qualquer estágio da doença.⁴⁷ Em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, desnutrição e peso abaixo do normal são fatores fortemente preditivos de anergia ao teste cutâneo de hipersensibilidade com o 2,4 dinitroclorobenzeno (DNCB), que por sua vez é fortemente preditivo de pior prognóstico.⁴⁶

Álcool também é considerado um fator imunossupressor. Lundy et al., em 1975, estudaram a resposta ao DNBCB em pacientes etilistas e desnutridos e acharam uma resposta normal ao teste, porém com diminuição na contagem total de células T. Esses efeitos foram revertidos com a parada do consumo de álcool.⁴⁸

Quanto às modalidades terapêuticas, cirurgia e anestesia estão associadas a uma supressão imune celular transitória, que dura cerca de 3 semanas.⁴⁹ O procedimento cirúrgico exerce um efeito na diminuição da imunidade celular.^{50,51,52} Romsdahl et al., em 1985, observaram que a cirurgia diminuiu a atividade de células NK em 17 pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço virgens de tratamento. Essa imunossupressão induzida foi dependente da aderência de uma população

de células ao fio de Nylon, de forma que, ao retirar o fio de nylon, diminui-se o efeito supressor da atividade de células NK.⁵³

A radioterapia também causa imunodepressão em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, induzido por perda progressiva de linfócitos, que não se recupera após meses de observação.⁵⁴ A quimioterapia, por sua vez, é conhecida pelo seu efeito mielossupressor e também imunossupressor.⁵⁵

2.1.5. AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE CELULAR EM PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO

Avanços no conhecimento sobre imunologia tumoral têm redirecionado o foco para a citotoxicidade de células T e a resposta de hipersensibilidade tardia como mecanismos críticos para a resistência do hospedeiro ao câncer.^{56,57,58,59,60} O paciente com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço está em um contexto de imunodeficiência celular, com linfopenia, diminuição de células T e da função de macrófagos e presença anergia.^{45,61}

Os linfócitos T, que são as principais células responsáveis pela destruição tumoral, são as mesmas células responsáveis pela sensibilidade cutânea a antígenos.⁶² Em estádios avançados, a imunidade celular decai com a falha do mecanismo imune. Ela está diretamente relacionada à massa tumoral e a estimativa do número de linfócitos pode ter um significado

prognóstico em vários tipos histológicos de carcinoma de cabeça e pescoço.⁶³

Testes cutâneos, contagem total de linfócitos e avaliação da reação blastogênica de linfócitos são as 3 principais técnicas usadas para avaliar o estado da imunidade celular.⁶⁴

O método padrão pelo qual a imunidade celular de um indivíduo ou a sua função de células T é avaliada consiste em uma resposta de hipersensibilidade tardia ao teste cutâneo.⁶⁵

O modo mais eficaz de avaliar essa imunidade pode se dar através do teste com DNCB, que é um antígeno de contato sensibilizante. Noventa e cinco a 100% dos pacientes podem se tornar sensíveis ao DNCB. A grande desvantagem em relação ao teste cutâneo é que a sensibilização leva 14 dias e após esse período, mais 48 horas são necessárias para ver a resposta ao antígeno novamente aplicado.⁶⁵

O efeito da resposta de hipersensibilidade tardia e a atividade de células de memória específica podem ser avaliados pelo teste cutâneo com PPD em pacientes com câncer. Wibcke et al., em 1988, demonstraram in vitro que a atividade de NK estava correlacionada significativamente com a resposta ao PPD in vivo.⁶⁶ A atração de T CD4+ ao local do teste foi comprovada imunocitoquimicamente usando um painel de anticorpos monoclonais.⁶⁷ Em um estudo feito por Fujieda et al., em 1990, o PPD se correlacionou com a atividade de linfocinas ativadoras de células NK (LAK).⁶⁸

Vinzenz et al., em 1987, enfatizaram que o estado imunológico antes da imunoterapia é importante.⁶⁹ Dessa forma, a atividade de NK, LAK e OK-432 são monitores úteis na avaliação imunológica pré-tratamento e para a eficácia da imunoterapia. Se esses testes in vitro não puderem ser feitos, testes cutâneos, como o PPD, devem ser mais usados para determinar possíveis respostas de pacientes submetidos a imunoterapia.⁶⁸

Quanto ao possível valor prognóstico, Eilber et al., em 1974, demonstraram que 80% dos pacientes que apresentavam tumores inoperáveis eram anérgicos ao teste de resposta de hipersensibilidade tardia. Destes, 90% desenvolveram recidiva em 1 ano.⁷⁰ Maisel e Ogura, em 1976, ao seguir os pacientes por 2 anos, encontraram que 91% dos pacientes que foram positivos ao teste com DNCB estavam sem doença e 55% dos negativos também.⁷¹ Hilal et al., em 1977, não conseguiram correlacionar a resposta ao teste com DNCB ao estágio da doença,⁷² também descrita por outros autores.^{73,74}

Na literatura, é subestimado o fato de que a anergia ao DNCB ocorre na ausência de profunda linfopenia.⁷⁵

Vasenwala et al., em 1989, observaram que em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço ocorreu uma diminuição na contagem total de linfócitos circulantes, associada à resposta negativa ao PPD (35 casos) e diminuição da reatividade ao DNCB em 16 de 37 casos.⁶³

2.2. RESPOSTA DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO TARDIO

2.2.1. HISTÓRICO

Embora identificada há milhares de anos, como se demonstrou em esqueletos neolíticos e em inscrições babilônicas na Antiguidade, a tuberculose tornou-se epidêmica no século XIX com a Revolução Industrial. As aglomerações urbanas, a promiscuidade e as precárias condições de habitação e higiene favoreceram e tornou mais freqüente a sua transmissão.

O *Mycobacterium tuberculosis*, seu agente etiológico, foi descoberto por Robert Koch em 24 de março de 1882. Em 1890, no 10º Congresso Internacional de Medicina em Berlim, Koch descreveu que porcos infectados por *M. tuberculosis* apresentavam uma resposta destrutiva inflamatória no local que foram aplicados bacilos mortos e extratos deles.⁷⁶ Embora não fosse a cura, ele antecipadamente anunciou o fenômeno de Koch,⁷⁷ caracterizado pela resistência adquirida à tuberculose. Sabe-se que indivíduos primoinfectados, que vivem em ambiente promíscuo onde a tuberculose é endêmica, apresentam maior resistência à infecção por *M. tuberculosis*, comparando-se com aqueles que não sofreram a primoinfecção (fenômeno de Koch). Essa resistência adquirida está relacionada com a imunidade celular e não depende de anticorpos circulantes.

A primeira descrição do fenômeno de hipersensibilidade do tipo tardio,

a forma mais representativa da resposta mediada por células, foi feita por Edward Jenner em 1789 e, posteriormente por Robert Koch (1890), com o teste tuberculínico. Se alguém entrou em contato com o *M. tuberculosis*, ele deverá se tornar “sensível” a este antígeno e produzirá uma resposta imune contra a micobactéria. Para se testar a presença de células sensibilizadas, uma pequena quantidade de antígeno é injetada na pele. Se elas existirem irão se acumular e atrairão outras células ao local da injeção. Este resultado é visível, aparecendo no local uma pápula endurecida, em torno de 48 a 72 horas após a injeção. A resposta ao teste tuberculínico envolve células T, cuja maior função é a produção de γ interferon e fator de necrose tumoral (TNF), que têm um papel crucial na ativação de macrófagos, controle da replicação micobacteriana e formação de granuloma em ratos e humanos.⁷⁸

O médico austríaco Clemens von Pirquet, em 1909, foi quem primeiro descreveu os testes cutâneos que são usados atualmente.⁷⁹ Ele também utilizou o termo alergia (do grego *allos ergos* – alterada energia), para identificar aqueles que foram infectados pelo bacilo da tuberculose, e o termo anergia para descrever a perda da resposta imune, sugerindo que, em alguns casos, a imunossupressão poderia ser um processo ativo.⁸⁰

2.2.2. TESTES CUTÂNEOS, PPD E MÉTODOS

Em mais de 90% dos casos a primoinfecção pelo bacilo de Koch passa

despercebida, ocorre nas primeiras décadas de vida, de forma assintomática e autolimitada, e determina a positividade ao teste tuberculínico. Cinco a 10% dos casos desenvolvem a doença.⁸¹

Atualmente, o teste tuberculínico é usado como meio confiável para monitorar a progressão da tuberculose na comunidade. Ele não é fácil de administrar e interpretar. É um preparado chamado PPD (do inglês, purified protein derviate, derivado protéico purificado), obtido do filtrado de culturas do bacilo de Koch.

Florence B. Seibert produziu um derivado protéico purificado (PPD), consistente, obtido por vaporização de culturas de *M. tuberculosis*, esterilizando e purificando a proteína através de repetidas precipitações com sulfato amônio neutro.⁸² Em 1939, Seibert⁸³ preparou um grande lote de PPD que virou referência para uso clínico. Em 1944, foi denominado de PPD-S (S do inglês *standard*) e em 1952 o PPD-S foi adotado pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional.⁸⁴

Em 1958, outro derivado protéico purificado foi introduzido pela Organização Mundial de Saúde, o RT23, preparado pelo Statens Serum Institute (Copenhague, Dinamarca) e padronizado para ensaios clínicos.⁸⁵ A dose padrão para teste cutâneo é de 2 U.T. do RT23.⁸⁴

O teste de Mantoux é recomendado pela Organização Mundial de Saúde,⁸⁶ pela International Union against Tuberculosis and Lung Disease⁸⁷ e pela American Thoracic Society,⁸⁸ por ser mais sensível e específico do que outros métodos. Ele consiste na aplicação intradérmica de 0,1 mL de solução de PPD. Um círculo pálido de 6 a 10 mm deve ser visualizado

assim que a aplicação se inicia na região intradérmica. Se a aplicação for no subcutâneo, a resposta positiva é mais profunda e mais difícil de se medir, podendo levar a falso negativo. Se injetada na epiderme ela não conseguirá desencadear a resposta imune, também levando a falso negativo.⁸⁹ Microscopicamente, o local do teste mostra edema e infiltrado denso da derme por células mononucleares, especialmente ao redor de pequenos vasos.⁸⁴ A dose de PPD recomendada pode variar. Jentoft et al., em 2001, recomendaram o uso de 2 U.T. de PPD RT23 produzida pelo Statens Serum Institute (Copenhague, Dinamarca).⁹⁰

A leitura do teste tuberculínico é recomendada após 48 a 72 horas da aplicação.⁸⁸ Howard et al., em 1988, demonstraram que a leitura do teste deve ser feita de 48 a 72 horas, quando a reação de hipersensibilidade é máxima.⁹¹ Em um estudo realizado por Singh et al., em 2002, a medida do teste após 48 horas subestimou o tamanho da reação e gerou resultados falso-negativos. Nesse estudo em adultos, pelo teste de Mantoux com aplicação de 10 U.T. a reação interpretada após 72 horas foi maior do que após 48 horas, o que o levou a concluir que o teste tuberculínico deve ser lido após 72 horas.⁹²

Os métodos de leitura mais empregados são o da palpação e o da caneta. Este último consiste em deslizar uma caneta de 1 a 2 cm antes da área do nódulo até a sua margem. Quando ela alcança a sua periferia, há um aumento da resistência ao movimento, sentido pelo examinador. O mesmo processo é feito no lado oposto. A distância entre as duas linhas opostas entre as margens do nódulo é medida.⁹³ Jordan et al., em 1987,

demonstraram que tanto o método da caneta como o da palpação são confiáveis.⁹⁴ Pouchot et al., em 1998, no entanto, demonstraram que o método da caneta apresentou maior coeficiente de confiança intra e interobservador.⁹⁵ Da mesma forma, Bouros et al., em 1992, também descreveram a maior confiabilidade interobservador da avaliação pelo método da caneta em relação ao de palpação.⁹⁶

Quanto à leitura e à interpretação do teste, Ozuah et al., em 1999, verificaram que os pacientes podem reconhecer corretamente a presença do nódulo após o teste cutâneo em mais de 99% dos casos, porém não são confiáveis na medida do diâmetro do nódulo.⁹⁷ Navin et al., em 1994, descreveram excelente interpretação dos resultados em um grupo de estudantes.⁹⁸ Estudos, porém, têm demonstrado que a leitura do teste pelo paciente não é confiável. Howard e Solomon, em 1988, observaram que somente 37% de pacientes com respostas positivas reconheceram o resultado correto.⁹¹ Colp et al., em 1996, em um estudo com 59 pacientes demonstraram que de 18 que apresentaram PPD positivo, com diâmetro de 10 a 20 mm, apenas um identificou corretamente a positividade ao teste tuberculínico, de forma a não recomendar a interpretação do resultado pelo próprio paciente.⁹⁹

Os critérios recomendados para positividade ao teste tuberculínico são: nódulos com diâmetro ≥ 6 mm com 2 U.T. de PPD ou ≥ 10 mm com 5 U.T. de PPD, lidos do maior diâmetro da infiltração.^{86,100} Como a reação cruzada pode ocorrer, nódulo maior do que 5 mm é considerado como resultado positivo para infecção por *M. tuberculosis*.⁸⁴ Com relação ao tamanho do

halo de endurecimento ao redor do teste, seria comum acreditar que quanto maior o diâmetro, maior a chance de infecção por tuberculose. Al Zahrani et al., em 2000, estudaram o tamanho do diâmetro da resposta ao teste com a presença de infecção e gravidade. Constataram que acima de 5 mm o tamanho da reação à tuberculina não importou, porém abaixo de 5 mm a chance de doença era baixa.¹⁰¹

Quanto aos riscos da injeção intradérmica com PPD, Froeschle et al., em 2002, descreveram as reações de hipersensibilidade ao PPD pelo período de 11 anos. A reação de hipersensibilidade imediata, observada no período de até 48 horas após a aplicação do teste, cursou com angioedema, urticária ou dispnéia. Vinte e quatro casos apresentaram comprometimento importante, porém nenhum foi a óbito, indicando que esta incidência é rara e de cerca de 0,08 reações por milhão de doses de tuberculina.¹⁰² Reações urticariformes podem ocorrer em até 20 minutos da aplicação, e estão possivelmente relacionadas com a presença de polissacarídeos no material do teste.⁸⁴

A repetição do teste cutâneo não faz uma pessoa com resposta negativa ao teste ficar positiva.¹⁰³

2.2.3. ANERGIA

A presença de imunidade celular adquirida observada através da resposta de hipersensibilidade do tipo tardio pode ser interpretada pela presença de valores iguais ou superiores a 5 mm em resposta ao teste tuberculínico. Tecnicamente, significa que o indivíduo teve contato com antígeno micobacteriano e que apresentou resposta imune celular a ele. A ausência de resposta imune celular ao teste tuberculínico pode se dar pela falta de sensibilização prévia, por um falso-negativo ou por várias razões para anergia, devido à imunossupressão.¹⁰⁴

Em pacientes que possuem condições que comprometem o sistema imune, como infecção pelo HIV ou câncer, a resposta ao teste cutâneo pode estar diminuída. Para verificar a anergia, outros dois antígenos são testados. Se não houver resposta a nenhum antígeno, o indivíduo é considerado anérgico.⁹² Esse painel anérgico é usado para verificar se alguém suspeito de ter tuberculose, mas com o teste negativo, é capaz de montar uma resposta de imunidade celular pela reação de hipersensibilidade do tipo tardio e, desta forma, validar o PPD negativo. Os antígenos utilizados podem ser estreptoquinase, candidina, tricotitina e caxumba.⁸⁴

Morrow et al., em 1997, estudaram a anergia ao PPD em uma população de moradores de rua de Nova York. Consideraram anérgico paciente com reações iguais ou inferiores a 2 mm aos antígenos de tuberculose, candidíase, tricofitose e caxumba. Apenas 5% dos pacientes

eram anérgicos, sendo todos HIV positivos.¹⁰⁵

Squier et al., em 2004, em um estudo com 440 pacientes internados por doença aguda, verificaram que 79% dos casos não apresentaram resposta ao painel de anergia e que 62% dos que tiveram PPD positivo não tiveram resposta aos testes do painel. Este fato demonstra que os indivíduos apresentaram uma hipersensibilidade do tipo tardio intacta apesar da falta de resposta ao painel anérgico. A idade neste estudo foi significativamente associada a anergia, com 88,6% de indivíduos com mais de 65 anos anérgicos contra 73,1% de pacientes com idade igual ou inferior a 65 anos ($p < 0,0005$).¹⁰⁶ Em contraste, como mencionado anteriormente, Van den Brande et al., em 2002, estudaram o efeito da idade na resposta imune celular ao teste tuberculínico, com 91 indivíduos sãos acima de 65 anos e 53 com idade entre 18 e 59 anos e não observaram diferença atribuída a idade.⁴²

Acredita-se que a anergia pode estar presente em pacientes desnutridos. Lao et al., em 1999, estudaram a interferência da nutrição em crianças na resposta ao teste de hipersensibilidade tardia mediada por células e constatou que a desnutrição não afetou a positividade ao teste com PPD.¹⁰⁷

2.2.4. ASPECTOS RELACIONADOS À VACINAÇÃO

Em nosso país a prevenção vacinal contra a tuberculose é efetuada em âmbito nacional desde 1973, com o BCG (bacilo de Calmette & Guérin) intradérmico. A eficácia dessa vacina é extremamente variável em diversas populações. A soro conversão é bem menor do que 100%, raramente causando uma resposta ao teste maior que 10 mm, 5 anos após a inoculação.¹⁰⁴ Doze semanas após a vacinação, mais de 90% dos casos desenvolveram uma resposta maior ou igual a 10 mm, que decai com o passar do tempo.^{108,109} A vacinação prévia com BCG tem pouco efeito no resultado do teste na vida adulta. Indivíduos vacinados com BCG podem realizar o teste, porém a positividade a ele pode ser devida a infecção recente ou por resposta imune celular induzida.⁸⁹ No primeiro teste cutâneo feito após 10 anos da vacinação com BCG, 15 a 25% das pessoas serão positivas.¹⁰⁹ Em um estudo realizado por Al Zharani et al.,¹⁰³ em 2000, a resposta ao teste tuberculínico não foi diferente entre indivíduos que foram ou não vacinados com BCG, semelhante a outro estudo elaborado por Johnson et al., em 1997.¹¹⁰ Lao et al., em 1999, demonstraram que fatores como a primeira dose de vacinação com BCG e a presença ou não de cicatriz vacinal não influenciaram a resposta ao teste tuberculínico.¹⁰⁷

2.3.NUTRIÇÃO E CÂNCER

2.3.1. CONCEITOS E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desnutrição é a condição causada pelo desequilíbrio entre o que o indivíduo come e o que é necessário para manter a saúde. A definição clínica mais comumente utilizada é a perda de peso não intencional de pelo menos 10% em 3 a 6 meses.^{111,112,113}

Estimativas variam, mas 1 a 15% dos idosos tem evidência de desnutrição.^{114,115} Cerca de 10% dos pacientes em comunidade que têm doenças crônicas, como câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica são desnutridos.¹¹⁶ Na admissão hospitalar, há uma estimativa de 30 a 50 % de pacientes desnutridos ou com risco de desnutrição.^{117,118} Considerando-se pacientes acima de 65 anos, a desnutrição ocorre em 9 a 15% dos ambulatoriais, 12 a 50% dos hospitalizados e 25 a 60% dos institucionalizados.¹¹⁹

Também conhecida como caquexia, a desnutrição se manifesta clinicamente por anorexia, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, perda rápida de tecido gorduroso, atrofia de órgãos viscerais e anergia. No doente oncológico, sua origem é multifatorial,¹²⁰ decorrente de fatores produzidos tanto por tumores como pelo hospedeiro, obstrução do trato gastrointestinal, dor e da própria agressão terapêutica, pelo

procedimento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia. Existem, ainda, causas psicossociais relacionadas, como a depressão e a ansiedade, geradas após o diagnóstico, e a aversão alimentar, desenvolvida por experiências alimentares negativas durante ou após o tratamento.

As alterações metabólicas incluem o aumento do gasto energético, associado ao estado anabólico do tumor, do fígado e do baço, em contraste com o estado catabólico do músculo esquelético.

Em algumas condições especiais, como no paciente etilista, a perda de peso é determinada pela ingestão irregular e jejum prolongado. A anorexia é comum e multifatorial. Causas que contribuem são depressão, tabagismo, saciedade precoce e doenças crônicas coexistentes. A cetoacidose também diminui o apetite.¹²¹ O álcool pode ainda afetar a absorção, o metabolismo e a excreção de diferentes vitaminas e minerais, sendo uma das principais causas de desnutrição no mundo desenvolvido.¹²²

Em estudos avaliando a relação entre desnutrição e evolução clínica, é difícil separar os efeitos da doença dos da desnutrição por si. A dificuldade se dá pelo fato de vários critérios usados na avaliação do estado nutricional estarem também correlacionados com o estado da doença.¹²³

2.3.2. NUTRIÇÃO E IMUNIDADE

Há fortes evidências de que o estado nutricional e imunológico do paciente oncológico é de fundamental importância para a evolução de sua doença. Estudos anteriores indicaram haver uma direta relação entre fraca resposta imune e diminuição de sobrevida em pacientes com câncer, enquanto que uma boa imunidade implica em um melhor prognóstico e possibilidade de baixa recorrência.^{71,124,125,126}

Células natural killers (NK) ou macrófagos ativados exercem uma citotoxicidade inespecífica contra as células tumorais, limitando a progressão e disseminação do câncer. Em particular, as células NK têm importante papel na defesa contra o câncer. Sua atividade em pacientes com câncer é menor do que em indivíduos sãos e o seu número também é menor. Essas alterações podem estar relacionadas à nutrição e não ao câncer, pois a correção da hipoalbuminemia corrigiu a depressão da atividade de NK rapidamente em pacientes desnutridos.¹²⁷

Alguns autores observaram que a imunidade celular em homens desnutridos era menor do que em eutróficos.^{128,129} Em um estudo feito por Shirai et al., em 1998, porém, não foi observada relação entre o estado nutricional e imunológico de pacientes com câncer de pulmão.¹³⁰

2.3.3. NUTRIÇÃO E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O tratamento do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço é baseado em cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isolados ou em associação. Tumores em estágio inicial usualmente são tratados apenas com cirurgia ou radioterapia, com boa expectativa de cura e baixa toxicidade. Já o tratamento dos tumores em estádios avançados combina as modalidades de tratamento, requer cirurgias mais extensas e campos de radiação mais alargados, além de acrescentar a toxicidade da quimioterapia. Esses pacientes, que correspondem à maioria em nosso meio, têm expectativa de cura menor, com mais seqüelas funcionais importantes do tratamento, relacionadas à mastigação e deglutição, nas quais a reabilitação ideal nem sempre é possível.

Os efeitos colaterais da radioterapia geralmente aparecem após a primeira semana de tratamento. A sua gravidade depende da área, do volume, da dose e do tempo de tratamento. Os mais freqüentes são: anorexia, xerostomia, odinofagia, mucosite, disfagia e alteração do paladar. As superfícies mucosas da cabeça e pescoço respondem rapidamente aos efeitos da radiação. A odinofagia leva a diminuição da ingestão alimentar, acarretando perda de peso corpóreo. As glândulas salivares, por sua vez, também são irradiadas por estarem nos limites do campo a ser tratado. Desta forma, há uma diminuição do volume de saliva e alteração na sua viscosidade e acidez. Danos causados aos microvilos das células gustativas

acarretam perda da sensação do paladar, o que proporciona diminuição da percepção aos alimentos doces e aumento da sensibilidade aos alimentos amargos. A perda do apetite torna-se um dos problemas mais freqüentes nesses doentes. Mudanças na função do hipotálamo, alterações na percepção do paladar, aversão à comida, saciedade precoce, estresse psicológico são causas conhecidas de anorexia.¹³¹

O tratamento quimioterápico consiste na administração de drogas citotóxicas sistêmicas, cuja ação é bloquear funções celulares essenciais ou induzir apoptose. Oferecem toxicidade tanto ao tecido maligno como as estruturas normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, os folículos pilosos e as mucosas do tubo digestivo e do sistema reprodutivo. Deve ser aplicado em ciclos periódicos, uma vez que as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível e as anaplásicas não. Em câncer de cabeça e pescoço, as drogas mais utilizadas são: cisplatina e fluouracil. Seus principais efeitos colaterais, que ocorrem no trato gastrointestinal, podem afetar indiretamente a ingestão alimentar e a absorção de nutrientes. Podem ocorrer náuseas, vômitos, dor abdominal, estomatite e diarreia pelo efeito colinérgico causado pela mucosite intestinal. Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática da droga. A toxicidade é variável para os diversos tecidos e depende da droga utilizada.

Em um estudo realizado por Picker e Bichler, em 1985, as condições nutricionais dos pacientes antes da terapia variaram de boa a regular. Durante a quimioterapia, os critérios nutricionais deterioraram rapidamente,

mas recuperaram após. Isto foi devido a perda de apetite, náusea e vômito como resultado do uso de drogas. Houve também piora no estado imune desses pacientes durante o tratamento. Eles pioraram dramaticamente após quimioterapia e radioterapia e não melhoraram até o fim do tratamento do tumor primário (após 5 meses).¹³²

2.3.4. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Avaliação nutricional é uma interpretação detalhada de múltiplos critérios para definir o risco de desenvolver complicações médicas decorrentes do estado nutricional.¹²³

Quando foi inicialmente introduzida na década de 1970, a avaliação do estado nutricional era feita primeiramente em grandes centros médicos e por membros da equipe de nutricionistas.¹³³ Atualmente, ela está inserida na rotina dos pacientes internados, existindo diversos protocolos, ainda sem consenso na literatura.

A avaliação do estado nutricional, dentro desse contexto, tem como objetivo identificar os distúrbios nutricionais, possibilitando uma intervenção adequada de forma a auxiliar na recuperação ou manutenção do estado de saúde do indivíduo. Pode ser feita através de métodos objetivos (antropometria, composição corpórea, critérios bioquímicos e consumo alimentar) e métodos subjetivos (exame físico e avaliação global subjetiva).

Como um critério isolado não caracteriza a condição nutricional geral do indivíduo, é necessário empregar uma associação de vários indicadores para melhorar a precisão e a acurácia do diagnóstico nutricional. Não há conformidade na literatura nem consenso em relação a quais variáveis ou combinação delas podem melhor determinar o estado nutricional.^{134,135,136,137,138,139}

O desenvolvimento de desnutrição é descrito como um processo contínuo, iniciado pela ingestão inadequada, seguida de diminuição de valores antropométricos e bioquímicos.^{140,141} Conseqüentemente, as medidas antropométricas e proteínas séricas têm sido usadas para avaliação nutricional. Porém, a medida de qualquer uma delas tem brevidade¹⁴², e a presença de apenas um critério alterado tem, em algumas circunstâncias, baixa especificidade.¹⁴⁰ Antropometria, que é o método mais empregado,^{143,144} é afetada pela retenção hídrica e as proteínas plasmáticas, por exemplo, pela função hepática,¹⁴⁵ e estresse crônico.¹⁴⁶ Quando a desnutrição é avaliada através da combinação de pelo menos um critério antropométrico e um bioquímico, a sensibilidade aumenta.^{117,144} O diagnóstico de desnutrição protéico calórica é feito se dois ou mais critérios nutricionais estiverem alterados, incluindo ao menos um antropométrico e um bioquímico.¹⁴⁷

No estudo de Christensson et al., em 2002, o peso e a albumina sérica foram os dois melhores critérios para a classificação do estado nutricional, predito pela avaliação subjetiva global e mini avaliação nutricional.¹⁴⁸

2.3.4.1.ANTROPOMETRIA

É a medida do tamanho corpóreo e de suas proporções. Trata-se de um dos indicadores diretos do estado nutricional, sendo as medidas mais utilizadas na avaliação antropométrica o peso, a estatura, as pregas cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e supra-ilíaca) e as circunferências (braço, cintura, quadril e abdome). A estimativa da composição corpórea através de métodos antropométricos é bem estabelecida para avaliação do estado nutricional. Porém, são medidas estáticas, que levam algum tempo para detectar depleção ou repleção nutricional.¹⁴⁹

O peso atual corresponde à soma de todos os componentes corpóreos e reflete o equilíbrio protéico-energético do indivíduo. O índice de massa corpórea (IMC) é um útil indicador do estado nutricional em adultos, calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso atual} / \text{estatura}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}?$$

Edington et al., em 2000, encontraram uma prevalência de desnutrição de 20% baseada no IMC, perda de peso e antropometria.¹⁵⁰ Em um estudo de 2004, Rosenthal utilizou $\text{IMC} < 22 \text{ Kg/m}^2$ como indicador de risco de desnutrição e $\text{IMC} < 19 \text{ Kg/m}^2$ como indicador de desnutrição.¹²⁰

Considerando-se que o IMC não distingue o peso associado ao músculo ou à gordura corpórea, torna-se importante investigar a composição corpórea.

2.3.4.2. COMPOSIÇÃO CORPÓREA

A massa tecidual humana pode ser quimicamente separada em dois grupos: massa gorda (gordura corpórea) e massa magra (massa livre de gordura). Extraindo a gordura corpórea do peso total do indivíduo, obtém-se a massa magra que, por sua vez, é constituída por proteínas, água intra e extracelular e conteúdo mineral ósseo.

A avaliação da composição corpórea permite diagnosticar possíveis anormalidades nutricionais. Existem vários métodos de referência para a aferição dos compartimentos corpóreos. No entanto, alguns deles apresentam custo elevado, requerem alta tecnologia, além de algumas técnicas serem invasivas, o que torna os seus usos limitados para a prática clínica.

Para ser adequada a pesquisas de campo, uma técnica tem que ter o mínimo de variação interobservador, deve ter baixo custo, ser de fácil uso e preferencialmente portátil. A bioimpedância elétrica satisfaz esses pontos. Ela é não invasiva, leva apenas alguns minutos e não requer colaboração ativa do paciente. O aparelho é portátil, relativamente barato e os dados são reproduzidos, com menos de 1% de erro em estudos repetidos.¹⁵¹ É um método de avaliação da composição corpórea altamente aceito pela comunidade científica, e seus resultados são suficientemente precisos para o uso clínico e em pesquisas de campo.¹⁵² Os resultados, porém, podem ser afetados por fatores como a alimentação, a ingestão de líquidos, a

desidratação ou retenção hídrica, a utilização de diuréticos e do ciclo menstrual.

Esse método baseia-se no princípio da condutividade elétrica para a estimativa dos compartimentos corpóreos. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica pela grande quantidade de água e eletrólitos; por outro lado, a gordura e o osso são pobres condutores. Os compartimentos extracelular e intracelular não gordurosos atuam como resistores e capacitores, respectivamente.¹⁵³

Estudos indicam que a massa celular corpórea, massa magra e água corpórea total podem ser bem estimadas por esse método, sendo suficientemente precisas para investigações clínicas.¹⁵²

2.3.4.3. CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS

Os critérios de avaliação laboratorial são importantes para auxiliar na identificação de alterações nutricionais, mas não devem, de modo algum, ser utilizados isoladamente para estabelecer um diagnóstico nutricional.

2.3.4.3.1. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

A queda na concentração sérica das proteínas de prevalente síntese hepática pode ser um bom índice de desnutrição protéico energética, por indicar uma diminuição da biossíntese hepática em virtude do limitado suprimento de substrato energético e protéico, comumente associado à desnutrição. Entretanto, é importante entender que numerosos fatores, além dos nutricionais, podem modificar a concentração das proteínas séricas, como descrito anteriormente. As principais proteínas utilizadas para avaliação nutricional são: albumina, transferrina, pré-albumina e proteína transportadora de retinol. Todas são produzidas nos hepatócitos.

Destas, a albumina é muito utilizada na prática clínica. É um bom marcador do estado nutricional e da reserva visceral protéica. O valor preditivo da albumina sérica, porém, pode estar relacionado com a nutrição ou o estado de doença crônica do indivíduo.¹²⁰

Há aumento no catabolismo, diminuição da síntese, particularmente, redistribuição no meio extravascular como parte da resposta metabólica ao trauma ou doença. Por essas razões, alguns autores advogam que ela deveria ser vista como um marcador de estresse ao invés de marcador nutricional por si.¹⁵⁴ Possui uma vida média longa, entre 18 a 20 dias, o que a torna um índice pouco sensível às rápidas alterações do estado nutricional.

2.3.4.3.2. CONTAGEM TOTAL DE LINFÓCITOS

A contagem total de linfócitos e a resposta de hipersensibilidade do tipo tardia têm sido usadas para avaliar o estado nutricional e sua queda se correlaciona com piora clínica.^{155,156}

A primeira mede as reservas imunológicas momentâneas, indicando as condições do mecanismo de defesa celular do organismo. Pode ser calculada a partir do leucograma, utilizando-se o percentual de linfócitos e a contagem total de leucócitos: $CTL = \text{linfócitos} \times \text{leucócitos} / 100$.

Pacientes desnutridos e com câncer têm uma contagem total de linfócitos diminuída e imunidade celular ou atividade de células NK deprimida.^{127,128}

A contagem total de linfócitos apresenta algumas limitações, sendo que seus níveis aumentam na presença de infecções e leucemia e diminuem na presença do câncer, estresse metabólico, durante terapia com esteróides e no pós-operatório.

A radioterapia pode levar a um decréscimo de até 30% no número de linfócitos, persistente até cinco anos após o término do tratamento, devido á destruição de linfócitos circulantes que atravessam os campos de radiação no interior de vasos sangüíneos e linfáticos e que seria proporcional ao fluxo de sangue nas áreas irradiadas.⁵⁴

Quanto à resposta de hipersensibilidade tardia, estudo realizado por Kielmann et al., em 1976, demonstrou que a resposta inicial à vacinação

com BCG pode ser mais lenta em indivíduos mal nutridos, mas a resposta a longo tempo é semelhante.¹⁵⁷

Lao et al., em 1999, estudaram a interferência da nutrição na resposta ao teste de hipersensibilidade tardia mediada por células e constatou que a desnutrição não afetou a positividade ao teste com PPD.¹⁰⁷

3. MÉTODOS

Foram estudados 155 pacientes admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, nos serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Cirurgia Geral, no período de 16 de agosto de 2005 a 31 de julho de 2006. Realizou-se um estudo clínico observacional, transversal, de auto-seleção, composto por grupo de estudo e grupo controle, assim subdivididos:

a) CONTROLES (n = 52)

Composto por pacientes com diagnóstico clínico de bócio, sem tireoidectomia prévia, ou com diagnóstico de hérnia inguinal ou incisional, virgens de tratamento ou operados há mais de 3 meses.

b) CASOS (n = 103)

PRÉ-TRATAMENTO (n = 29)

Composto por portadores de carcinoma epidermóide de trato aerodigestivo alto, sem tratamento prévio.

PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA (n = 47)

Composto por portadores de carcinoma epidermóide de trato aerodigestivo alto, tratados por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia há mais de 3 meses, sem evidência de doença no momento de sua inclusão no protocolo.

PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA (n = 27)

Composto por portadores de carcinoma epidermóide de trato aerodigestivo alto, tratados por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia há mais de 3 meses, com evidência de doença no momento de sua inclusão no protocolo.

Este estudo foi previamente submetido à aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1. SELEÇÃO DE PACIENTES

Os critérios adotados para a inclusão de pacientes neste estudo foram:

- a) possuir idade entre 18 e 75 anos;
- b) apresentar índice de Karnofsky acima de 70 % (ANEXO A);
- c) compreender e concordar voluntariamente em participar do estudo e ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido;
- d) não apresentar infecções concomitantes;
- e) não apresentar outras doenças malignas (exceto carcinoma basocelular de pele localizado);
- f) não apresentar doenças auto-imunes;
- g) não ser portador do vírus HIV;

- h) não ter sido submetido a transplante e/ou estar em vigência de imunossupressão;
- i) não estar usando corticóides;
- j) ter diagnóstico clínico de bócio sem tireoidectomia prévia ou de hérnia inguinal ou incisional, virgem de tratamento ou operada há mais de 3 meses (controles);
- l) ter diagnóstico histológico de carcinoma epidermóide em trato aerodigestivo alto, sem tratamento prévio ou após pelo menos 3 meses do término do tratamento instituído (casos).

3.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todos os pacientes elegíveis foram previamente esclarecidos e convidados a participar, de modo voluntário, deste estudo. Foram informados da intenção da pesquisa, dos métodos empregados, de riscos, dos direitos a sigilo e a liberdade de sair a qualquer tempo. Assinaram, então, o termo de consentimento livre e esclarecido, em 3 vias, a saber, uma para o paciente, uma para arquivar no prontuário e outra de posse do pesquisador responsável. Os termos de consentimento foram elaborados em dois modelos, de forma separada para os controles (ANEXO B) e para os casos (ANEXO C).

A redação do termo de consentimento livre e esclarecido obedeceu às

recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

3.3. ENTREVISTA CLÍNICA E PROTOCOLO DE ESTUDO

A entrevista clínica foi aplicada a todos os participantes. Foi elaborado um protocolo de estudo, no qual foram registrados dados pessoais, como nome, idade, sexo, endereço residencial e telefone; dados clínicos, como a classificação pelo índice de Karnofsky, vigência de tabagismo, etilismo e comorbidades (ANEXO D). Foram considerados tabagistas e etilistas aqueles pacientes que exerceram o hábito há menos de um ano, independente da dose diária.

Nos casos pré-tratamento, observou-se o sítio primário do tumor, estágio clínico, segundo a classificação TNM estabelecida pela Union Internationale Contre le Cancer (UICC/2002)¹⁵⁸ (ANEXO E), tamanho tumoral, aferido pela medida dos dois maiores eixos do tumor no anatomopatológico, após o paciente ser submetido à cirurgia, e a presença ou não de linfonodos acometidos ou de coalescência linfonodal.

Nos casos pós-tratamento, observou-se a data e o procedimento cirúrgico realizado; se houve ou não radioterapia e/ou quimioterapia e a data da última terapia; a presença clínica ou não de recidiva. Nos recidivados, registrou-se o estágio TNM estabelecido pela UICC/2002¹⁵⁸ (ANEXO E), tipo

de recidiva, se local ou cervical e o volume tumoral aferido pela tomografia computadorizada.

3.4. AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE CELULAR

Testes cutâneos, que medem indiretamente a atividade de células T efectoras, através da reação de hipersensibilidade do tipo tardio, foram realizados para avaliar a resposta imune celular dos pacientes.

Figura 1 - Aplicação intradérmica para o teste cutâneo

Foram feitas aplicações intradérmicas em três pontos da face anterior do antebraço esquerdo de cada paciente (Figura 1) na dose de 0,1 mL, com três soluções diferentes contendo Tuberculina PPD RT23SSI 0,1 mL / 2 U.T. proveniente do *Stateus Serum Institue* (Copenhague, Dinamarca); Candidina-T e Tricofitina provenientes do *FDA Allergenic* (Figura 2).

Figura 2 - Soluções de antígenos utilizados para o teste cutâneo

Todos os pacientes foram orientados a não coçar o local e a retornar para realizar a leitura após 72 horas da aplicação. A leitura foi realizada por técnico especializado, pelo método da caneta, no qual se desliza a ponta da caneta pelo local até que se sinta uma resistência dos dois lados e mede-se, então, o diâmetro do local em milímetros.⁹³

Figura 3 - Resposta positiva ao teste cutâneo

Consideraram-se positivos ou reagentes os testes cutâneos que cursaram com endurecimento no local da aplicação com diâmetro superior a 5 mm (Figura 3) e negativos ou não reagentes aqueles com halo inferior ou igual a 5 mm (Figura 4). A positividade a um teste foi considerada como padrão de resposta imune satisfatória. Só foram considerados anérgicos, aqueles que não tiveram positividade frente aos 3 antígenos utilizados.

Figura 4 - Resposta negativa ao teste cutâneo

3.5. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

A avaliação nutricional foi feita através de métodos de avaliação objetiva: antropometria, composição corpórea e critérios bioquímicos.

3.5.1. ANTROPOMETRIA

Foram utilizados peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC). O peso atual foi medido em uma balança calibrada eletrônica, com o indivíduo posicionado em pé, no centro da base da balança, descalço e com roupas

leves. A medida da estatura foi feita pelo antropômetro, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado a partir da seguinte fórmula: $IMC = \text{peso atual} / \text{estatura}^2$ (Kg/m²).

Para sua avaliação, seguiu-se a seguinte classificação aceita pela Organização Mundial de Saúde de 1997:

IMC (Kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
Menor do que 16	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Pré-obeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
Maior ou igual a 40	Obesidade grau III

FONTE: World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Geneve. June, 1997.

Para análise dos dados, consideraram-se 4 categorias: magreza, que incluiu os graus I, II e III, eutrofia, pré-obesidade e obesidade, que também incluiu os graus I, II e III.

3.5.2. COMPOSIÇÃO CORPÓREA

A porcentagem de massa magra foi obtida através do exame de bioimpedância elétrica, realizada pelo aparelho Biodynamics Model 450

compreendidos entre 3,5 e 5,0 g/dL, e baixos aqueles inferiores a 3,5 g/dL.

A contagem total de leucócitos foi realizada através da coleta de hemograma completo e de sua análise pelo método automatizado de microscopia panóptica na divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A contagem diferencial de linfócitos, realizada em aparelho hematológico automatizado, foi considerada normal quando compreendida entre 0,9 e 3,4 mil/mm³.

3.6. AVALIAÇÃO DO TAMANHO TUMORAL

O cálculo do tamanho tumoral foi feito de maneira distinta para os grupos pré-tratamento e pós-tratamento com doença. Por esta razão a análise desses dados será feita intragrupo.

No primeiro grupo, utilizamos o valor calculado através da multiplicação das medidas dos dois maiores eixos do tumor, aferidos pelo exame anatomopatológico pós-operatório. A presença de linfonodos ou massas coalescentes foi anotada.

Os pacientes do grupo de estudo pós-tratamento com doença foram submetidos à tomografia computadorizada de face e pescoço, como parte da avaliação clínica, realizada em aparelho multislice, modelo IDT10 ou IDT16 da Philips Medical Systems (Cleveland), com 120 kv, 200 mAs, cortes de 1,5

mm de espessura, reconstruídos para 5 mm para a documentação em filmes. O cálculo de volume foi realizado através da estação de trabalho, com o software Shaded Surface Display 3-D (SSD 3-D) para a reconstrução de imagens tridimensionais. A seleção da área de cada corte foi obtida em cortes axiais com espessura de 2 mm e foi realizada através de definição manual dos contornos das lesões, sucessivamente pelas regiões de interesse, obtendo-se o volume total calculado automaticamente pelo software, em mm³. O exame e as reconstruções foram gravados em CD, com cópia. Foi emitido laudo para cada exame, nele constando os cálculos volumétricos e/ou lineares. As medidas lineares foram obtidas nos cortes axiais, através do posicionamento do cursor no maior e no menor eixo de cada lesão.

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis numéricas foram analisadas pela média e desvio padrão, e comparadas entre os grupos pelo ANOVA. Múltiplas comparações foram testadas pelo Bonferroni. Variáveis categóricas foram analisadas através do número e porcentagem de casos, comparadas entre os grupos pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. A significância estatística foi para $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o SPSS® for Windows™ Release 14.0 software (2005.SPSS Inc., Chicago, USA).

4. RESULTADOS

Foram estudados 155 pacientes admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 16 de agosto de 2005 a 31 de julho de 2006, sendo que 133 foram atendidos pelo Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e 22 pelo Serviço de Cirurgia Geral.

4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CASOS E CONTROLES

4.1.1. CONTROLES

O grupo de controles foi composto por 52 pacientes, trinta (57,7%) com diagnóstico clínico de bócio sem tireoidectomia prévia e 22 (42,3%) com diagnóstico de hérnia inguinal ou incisional. Houve 22 (42,3%) pacientes do sexo masculino e 30 (57,7%) do sexo feminino. A idade variou de 19 a 75 anos, com média de 48,3 anos. Sete (13,5%) pacientes eram tabagistas e 12 (23,1%) etilistas. Vinte e três (44,2%) pacientes apresentavam comorbidades, sendo a hipertensão arterial sistêmica a doença mais comum, presente em 18 (34,6%) pacientes, seguida de diabetes em 6 (11,5%) e

cardiopatia em 3 (5,8%) casos. O valor do índice de Karnofsky foi de 90 % para todos.

4.1.2. CASOS PRÉ-TRATAMENTO

O grupo de casos pré-tratamento foi composto por 29 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermóide em trato aerodigestivo alto, virgens de tratamento. Houve 27 (93,1%) casos do sexo masculino e 2 (6,9%) do sexo feminino. A idade variou de 44 a 75 anos, com média de 59,2 anos. Vinte (69%) pacientes eram tabagistas e 10 (34,5%) etilistas. Treze (44,8%) pacientes apresentaram co-morbidades, sendo a hipertensão arterial sistêmica a mais comum, presente em 7 (24,1%) casos, seguida pelo diabetes em 6 (20,7%), cardiopatias em 2 (6,9%) e doença pulmonar obstrutiva crônica em 1 (3,4%). O índice de Karnofsky variou de 70 a 90 %, com média de 89 %.

4.1.3. CASOS PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA

O grupo de casos pós-tratamento sem doença foi composto por 47 pacientes portadores de carcinoma epidermóide em trato aerodigestivo alto,

tratados há pelo menos 3 meses e sem evidência de doença no momento da sua inclusão no estudo. Houve 41 (87,2%) pacientes do sexo masculino e 6 (12,8%) do sexo feminino. A idade variou de 38 a 74 anos, com média de 59,9 anos. Cinco (10,6%) pacientes eram tabagistas e 5 (10,6%) etilistas. Vinte e dois (46,8%) pacientes apresentaram co-morbidades, sendo que 12 (25,5%) eram hipertensos, 11 (23,4%) hipotireóideos, 2 (4,3%) diabéticos e 1 (2,1%) cardiopata. O índice de Karnofsky variou de 80 a 100 %, com média de 93,6 %.

4.1.4. CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA

O grupo de casos pós-tratamento com doença foi composto por 27 pacientes portadores de carcinoma epidermóide em trato aerodigestivo alto, tratados há pelo menos 3 meses e com evidência de doença no momento de sua inclusão no estudo. Houve 22 (81,5%) pacientes do sexo masculino e 5 (18,5%) do sexo feminino. A idade variou de 33 a 74 anos, com média de 57,6 anos. Dois (7,4%) pacientes eram tabagistas e 3 (11,1%) etilistas. Vinte e quatro (88,9%) pacientes apresentavam co-morbidades, sendo a doença pulmonar obstrutiva crônica a mais freqüente presente em 22 (81,5%) pacientes, seguida pela hipertensão arterial sistêmica em 5 (18,5%) casos e diabetes em 2 (7,4%). O índice de Karnofsky variou de 70 a 90 %, com média de 85,6 %.

Tabela 1 - Descrição das características demográficas de casos e controles

	Controles (n = 52)	Pré- tratamento (n = 29)	Pós- tratamento sem doença (n = 47)	Pós- tratamento com doença (n = 27)	p (p < 0,05)
Idade (anos)*	48,3 (13,2) ??	59,2 (8,5) ?	59,9 (9,5) ?	57,6 (8,6) ?	< 0,0001
Sexo Masculino(%)	22 (42,3)	27 (93,1)	41 (87,2)	22 (81,5)	< 0,0001
Tabagismo (%)	7 (13,5)	20 (69)	5 (10,6)	2 (7,4)	< 0,0001
Etilismo (%)	12 (23,1)	10 (34,5)	5 (10,6)	3 (11,1)	0,04
Hipertensão (%)	18 (34,6)	7 (24,1)	12 (25,5)	5 (18,5)	0,44
Diabetes (%)	6 (11,5)	6 (20,7)	2 (4,3)	2 (7,4)	0,14
Cardiopatía (%)	3 (5,8)	2 (6,9)	1 (2,1)	0	0,44
Karnofsky (%)*	90 (0) ?	89 (4,1) ?	93,6 (5,7) ???	85,6(6,4) ?	< 0,0001

* média ± desvio padrão

? controles são diferentes do pré-tratamento e do pós-tratamento sem doença, p < 0,0001

? controles são diferentes do pós-tratamento com doença, p = 0,002

? controles são diferentes do pós-tratamento sem doença, p = 0,001

controles são diferentes do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

? pré-tratamento é diferente do pós-tratamento sem doença, p < 0,0001

pré-tratamento é diferente do pós-tratamento com doença, p = 0,03

? pós-tratamento sem doença é diferente do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

Ao se comparar os grupos, observa-se que a idade de controles foi diferente de casos, porém foi semelhante entre os últimos. O índice de Karnofsky também diferiu entre os grupos, mas com semelhança entre controles e casos pré-tratamento (p = 1) (Figura 6, Gráfico 1).

Figura 6. Gráfico 1 - Médias de idade e do índice de Karnofsky por grupos

A porcentagem de sexo masculino, vigência de tabagismo e etilismo foram diferentes ($p < 0,0001$ para sexo e tabagismo e $p = 0,04$ para etilismo). Nos casos, houve um forte predomínio do sexo masculino (Figura 7, Gráfico 2).

Figura 7. Gráfico 2 - Porcentagem de sexo masculino e feminino por grupos

As co-morbidades, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e cardiopatia, foram semelhantes para todos ($p > 0,05$).

4.2. CARACTERÍSTICAS DO ESTADO NUTRICIONAL E DA IMUNIDADE CELULAR DE CASOS E CONTROLES

4.2.1. CONTROLES

O peso, a estatura e o IMC foram medidos em todos os pacientes ($n = 52$). Dois pacientes não realizaram bioimpedância, sendo a massa magra aferida em 50 pacientes. Nos homens, o peso variou de 54,5 a 104,5 Kg, com média de 75,4Kg; a estatura de 1,59 a 1,84 m, com média de 1,69 m e a massa magra de 64,2 a 87,5 %, com média de 75,2 %. Nas mulheres, o peso variou de 49 a 98,4Kg, com média de 67,6 Kg; a estatura de 1,39 a 1,71 m, com média de 1,56 m e a massa magra de 53,5 a 78,2 %, com média de 65,4 %. O IMC variou de 20 a 40,4 Kg/m², com média de 27,2 Kg/m². De acordo com a classificação do IMC, observaram-se 20 (38,5%) pacientes eutróficos, 20 (38,5%) pré-obesos, 12 (23%) obesos e nenhum magro.

A concentração plasmática de albumina e a contagem total de linfócitos foram medidas em 48 casos, porque 4 pacientes não colheram exame de

sangue, como recomendado. O nível sérico de albumina variou de 2,1 a 5 g/dL, com média de 4,5 g/dL. Apenas um (2,1%) paciente apresentou valor de albumina inferior ao normal, classificado pelo IMC como pré-obeso. A contagem total de linfócitos variou de 0,9 a 4,3 mil/mm³, com média de 2,2 mil/mm³. Nenhum paciente apresentou valor inferior ao normal. Quanto aos critérios de desnutrição, somente 1 (1,9%) paciente apresentou um critério, albumina, inferior ao normal.

A resposta ao teste cutâneo foi avaliada em 46 pacientes. Em 6 pacientes não foi possível avaliá-la, 2 não realizaram o teste e 4 não retornaram para a sua leitura, como recomendado. Vinte e um (45,7%) pacientes apresentaram resposta positiva ao teste cutâneo e 25 (54,3%) resposta negativa. Dos positivos, 16 (76,2%) o foram somente para PPD, 3 (14,2%) para PPD e tricofitina simultaneamente, 1 (4,8%) somente para tricofitina e 1 (4,8%) somente para candidina.

4.2.2. CASOS PRÉ-TRATAMENTO

O peso, a estatura e o IMC foram obtidos de todos os pacientes (n = 29). Apenas um paciente não realizou a bioimpedância, sendo a massa magra aferida em 28 pacientes. Nos homens, o peso variou de 39,2 a 90,1 Kg, com média de 63,2 Kg; a estatura de 1,51 a 1,81 m, com média de 1,65 m e a massa magra de 57,5 a 91,7 %, com média de 75,7 %. Nas mulheres,

o peso variou de 46,6 a 54,3Kg, com média de 50,5 Kg; a estatura de 1,45 a 1,48 m, com média de 1,46 m e a massa magra de 64,1 a 71,2 %, com média de 67,7 %. O IMC variou de 14,9 a 32,3 Kg/m², com média de 23 Kg/m². De acordo com a classificação do IMC, observaram-se 19 (65,6%) pacientes eutróficos, 6 (20,7%) pré-obesos, 3 (10,3%) magros e 1 (3,4%) obeso.

A concentração plasmática de albumina e a contagem total de linfócitos foram obtidas em todos os pacientes. O nível sérico de albumina variou de 2,8 a 4,8 g/dL, com média de 4,2 g/dL. Apenas um (3,4%) paciente apresentou valor inferior ao normal, classificado como magreza grau III pelo IMC, mas com contagem total de linfócitos normal. A contagem total de linfócitos variou de 1 a 3,7 mil/mm³, com média de 2,1 mil/mm³. Nenhum paciente apresentou valor inferior ao normal. Quanto aos critérios de desnutrição, apenas 1 paciente apresentou dois critérios: magreza e albumina baixa, outros 2 somente apresentaram um critério, que foi a magreza.

A resposta ao teste cutâneo foi avaliada em 23 pacientes. Em 6 pacientes não foi possível avaliá-la, 3 não realizaram o teste e 3 não retornaram para a sua leitura, como recomendado. Treze (56,5%) pacientes apresentaram resposta positiva ao teste cutâneo e 10 (43,5%) resposta negativa. Dos positivos, 11 (84,6%) o foram somente para PPD, 1 (7,7%) para PPD e tricotina e 1 (7,7%) para PPD e candidina.

4.2.3. CASOS PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA

O peso, a estatura, o IMC e a massa magra foram medidos em todos os pacientes (n = 47). Nos homens, o peso variou de 46 a 83 Kg, com média de 66Kg; a estatura de 1,52 a 1,81 m, com média de 1,66m e a massa magra de 62,8 a 84,7 %, com média de 73,6 %. Nas mulheres, o peso variou de 40,5 a 85,4 Kg, com média de 64,5 Kg; a estatura de 1,44 a 1,67 m, com média de 1,55 m e a massa magra de 53,9 a 73,1 %, com média de 63,5 %. O IMC variou de 17,3 a 35,6 Kg/m², com média de 24,3 Kg/m². De acordo com a classificação do IMC, observaram-se 26 (55,3%) pacientes eutróficos, 14 (29,8%) pré-obesos, 4 (8,5%) obesos e 3 (6,4%) magros.

A concentração plasmática de albumina e a contagem total de linfócitos foram medidas em 46 casos, porque um paciente não colheu exame de sangue, como recomendado. O nível sérico de albumina variou de 3,2 a 5,2 g/dL, com média de 4,5 g/dL. Apenas 1 (2,2%) paciente apresentou valor inferior ao normal, classificado pelo IMC como pré-obeso e com contagem total de linfócitos normal. A contagem total de linfócitos variou de 0,5 a 2,9 mil/mm³, com média de 1,5mil/mm³. Seis (13%) pacientes apresentaram valor inferior ao normal, 5 (83,3%) classificados pelo IMC como eutróficos e 1 (16,7%) como pré-obeso, todos com albumina normal. Quanto aos critérios de desnutrição, 3 (6,4%) pacientes só apresentaram o critério

magreza, 1 (2,2%) só o critério albumina baixa e 6 (13%) só o critério contagem total de linfócitos baixa.

A resposta ao teste cutâneo foi avaliada em 44 pacientes. Em 3 pacientes não foi possível avaliá-la, um não realizou o teste e 2 não retornaram para a sua leitura, como recomendado. Dezesete (38,6%) pacientes apresentaram resposta positiva ao teste cutâneo e 27 (61,4%) resposta negativa. Dos positivos, 16 (94,1%) o foi somente para PPD e apenas 1 (5,9%) para PPD e tricofitina.

4.2.4. CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA

O peso, a estatura e o IMC foram medidos em todos os pacientes (n = 27). Apenas um paciente não realizou a bioimpedância, sendo a massa magra aferida em 26 pacientes. Nos homens, o peso variou de 39,2 a 77 Kg, com média de 56,9Kg; a estatura de 1,59 a 1,82 m, com média de 1,68 m e a massa magra de 50,3 a 95,4 %, com média de 72,6 %. Nas mulheres, o peso variou de 37,1 a 55,4Kg, com média de 43,2 Kg; a estatura de 1,46 a 1,61 m, com média de 1,52 m e a massa magra de 63,6 a 79,3 %, com média de 70,8 %. O IMC variou de 14,3 a 27,3 Kg/m², com média de 19,9 Kg/m². De acordo com a classificação do IMC, observaram-se 16 (59,3%) pacientes eutróficos, 9 (33,3%) magros e 2 (7,4%) pré-obesos.

A concentração plasmática de albumina e a contagem total de linfócitos foram medidas em todos os casos. O nível sérico de albumina variou de 2,4 a 4,5g/dL, com média de 3,6 g/dL. Doze (44,4%) pacientes apresentaram valor inferior ao normal, 7 (58,3%) classificados pelo IMC como eutróficos, 4 (33,3%) como magros e 1 (8,3%) como pré-obeso. Desses mesmos pacientes, 3 (25%) deles tiveram contagem total de linfócitos inferior ao normal, sendo apenas 1 classificado pelo IMC como magro. A contagem total de linfócitos variou de 0,3 a 1,7 mil/mm³, com média de 0,9 mil/mm³. Quatorze (51,9%) pacientes apresentaram valor inferior ao normal, sendo 8 (57,2%) deles classificados pelo IMC como eutróficos, 5 (35,7%) magros e 1 (7,1%) pré-obeso. Quanto aos critérios de desnutrição, apenas 1 (3,7%) apresentou os 3 critérios, IMC, albumina e contagem total de linfócitos, abaixo do normal. Nove (33,3%) pacientes apresentaram 2 critérios, sendo 4 (44,5%) IMC e contagem de linfócitos baixa, 3 (33,3%) IMC e albumina baixa e 2 (22,2) albumina e contagem total de linfócitos baixa. Quatorze (51,9%) pacientes apresentaram apenas 1 critério de desnutrição, 7 (50%) contagem total de linfócitos baixa, 6 (42,9%) albumina baixa e 1 (7,1%) IMC baixo.

A resposta ao teste cutâneo foi avaliada em todos os pacientes (n = 27). Seis (22,2%) pacientes apresentaram resposta positiva ao teste cutâneo e 21 (77,8%) resposta negativa. Dos positivos, 5 (83,3%) o foi somente para PPD e apenas 1 (16,7%) somente para tricotina.

Tabela 2 - Descrição dos valores obtidos de critérios nutricionais e de imunidade celular em casos e controles

	Controles	Pré-tratamento	Pós-tratamento sem doença	Pós-tratamento com doença	p (p < 0,05)
Peso masculino (Kg)*	75,4(12,8) ???	63,2 (13) ?	66 (9,7) ?	56,9 (9,6) ?	<0,0001
Peso feminino (Kg)*	67,6 (12,1) ?	50,5 (5,4)	64,5 (15)	43,2 (7,3) ?	0,001
Estatura masculina(m)*	1,69 (0,1)	1,65 (0,1)	1,66 (0,1)	1,68 (0,1)	0,26
Estatura feminina (m)*	1,56 (0,1)	1,46 (0)	1,55 (0,1)	1,52 (0,1)	0,21
IMC (Kg/m ²)*	27,2 (5) ?	23 (3,7) ?	24,3 (3,9)	19,9 (3,4) ?	<0,0001
MM masculina (%)*	75,2 (5,8)	75,7 (8)	73,6 (5,1)	72,6 (10)	0,42
MM feminina (%)*	65,4 (6,7)	67,7 (5)	63,5 (6,7)	70,8 (6,7)	0,30
Albumina (g/dL)*	4,5 (0,4) ?	4,2 (0,4) ??	4,5 (0,4) ?	3,6 (0,5) ??	<0,0001
CTL (mil/mm ³)*	2,2 (0,6)	2,1 (0,8)	1,5(0,6)	0,9 (0,3)	<0,0001
Teste negativo (%)	25 (54,3)	10 (43,5)	27 (61,4)	21 (77,8)	0,08

* média ± desvio padrão

? controles são diferentes do pré-tratamento, p = 0,001

? controles são diferentes do pós-tratamento sem doença, p = 0,01

? controles são diferentes do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

pós-tratamento sem doença é diferente do pós-tratamento com doença, p = 0,02

? controles são diferentes do pós-tratamento com doença, p = 0,001

pós-tratamento sem doença é diferente do pós-tratamento com doença, p = 0,03

? controles são diferentes do pré-tratamento e do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

controles são diferentes do pós-tratamento sem doença, p = 0,005

pré-tratamento é diferente do pós-tratamento com doença, p = 0,04

pós-tratamento sem doença é diferente do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

? controles são diferentes do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

? pré-tratamento é diferente do pós-tratamento sem doença, p = 0,01

? pré-tratamento é diferente do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

) pós-tratamento sem doença é diferente do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

controles são diferentes do pós-tratamento sem doença e do pós-tratamento com doença,

p < 0,0001

pré-tratamento é diferente do pós-tratamento sem doença e do pós-tratamento com doença,

p < 0,0001

pós-tratamento sem doença é diferente do pós-tratamento com doença, p < 0,0001

Ao se comparar os grupos, observa-se que a estatura e a massa magra em homens e mulheres não foram diferentes entre os grupos (p > 0,05). Esse fato descartou os seus usos como critérios nutricionais na continuidade do estudo. Quanto ao peso, tanto em homens como mulheres, o grupo pós-tratamento sem doença foi diferente do grupo pós-tratamento

com doença, com média menor neste último. Casos pré-tratamento foram semelhantes a casos pós-tratamento.

As médias do IMC, albumina e CTL foram normais, porém diferiram entre os grupos ($p < 0,0001$) (Figura 8, Gráfico 3).

Figura 8. Gráfico 3 - Médias dos critérios nutricionais por grupos

Quanto ao IMC, concentração plasmática de albumina e CTL, tanto controles, quanto casos pré e pós-tratamento sem doença, diferiram dos recidivados, que apresentaram menor média nos 3 critérios. A média do IMC de casos pré-tratamento, porém, foi semelhante a casos pós-tratamento sem doença, que apresentaram média maior. As médias da albumina sérica e dos linfócitos totais nos controles foram semelhantes a dos casos pré-tratamento.

Ao se comparar todos os grupos, a porcentagem de anérgicos não foi diferente ($p = 0,08$) (Figura 9, Gráfico 4).

Figura 9. Gráfico 4 - Porcentagem de anérgicos por grupos

Observa-se, porém, uma tendência a maior anergia nos casos recidivados. Quando comparados os grupos dois a dois, notou-se haver diferença entre controles e recidivados ($p = 0,02$) e entre casos pré-tratamento e recidivados ($p = 0,002$).

Tabela 3 - Comparação 2 a 2 de casos e controles, quanto à presença de anergia

Grupos	p ($p < 0,05$)
Controles X Pré-tratamento	0,38
Controles X Pós-tratamento sem doença	0,54
Controles X Pós-tratamento com doença	0,02
Pré-tratamento X Pós-tratamento sem doença	0,07
Pré-tratamento X Pós-tratamento com doença	0,002
Pós-tratamento sem doença X Pós-tratamento com doença	0,14

4.3. AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS NUTRICIONAIS E DA IMUNIDADE CELULAR DE ACORDO COM A IDADE

A porcentagem de idosos (indivíduos com idade maior do que 65 anos) por grupos foi de 6 (11,5%) nos controles, 8 (27,6%) nos casos pré-tratamento, 19 (40,4%) nos casos pós-tratamento sem doença e 4 (14,8%) nos casos pós-tratamento com doença (Figura 10, Gráfico 5).

Figura 10. Gráfico 5 - Porcentagem de idosos por grupos

Ao comparar-se as médias dos critérios nutricionais nos grupos, observou-se que não houve diferença entre adultos e idosos.

Tabela 4 - Avaliação dos valores obtidos de critérios nutricionais e de imunidade celular de acordo com a idade em casos e controles

CONTROLES			
	Adultos (n = 46)	Idosos (n = 6)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	26,7 (4,8)	30,9 (5,3)	0,06
Albumina (g/dL)*	4,5 (0,5)	4,5 (0,2)	1
CTL (mil/mm ³)*	2,2 (0,7)	2,1 (0,5)	0,65
Teste cutâneo negativo (%)**	20 (48,8)	5 (100)	0,04
CASOS PRÉ-TRATAMENTO			
	Adultos (n = 21)	Idosos (n = 8)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	23,1 (3,7)	22,6 (4)	0,75
Albumina (g/dL)*	4,3 (0,4)	4 (0,6)	0,19
CTL (mil/mm ³)*	2,2 (0,8)	1,9 (0,7)	0,33
Teste cutâneo negativo (%)**	6 (35,3)	4 (66,7)	0,20
CASOS PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA			
	Adultos (n = 28)	Idosos (n = 19)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	24,4 (4,4)	24,3 (3,2)	0,94
Albumina (g/dL)*	4,6 (0,4)	4,5 (0,3)	0,39
CTL (mil/mm ³)*	1,4 (0,6)	1,5 (0,6)	0,56
Teste cutâneo negativo (%)**	13 (50)	14 (77,8)	0,06
CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA			
	Adultos (n = 23)	Idosos (n = 4)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	20,2 (3,5)	18,4 (2,7)	0,34
Albumina (g/dL)*	3,6 (0,6)	3,8 (0,2)	0,38
CTL (mil/mm ³)*	0,9 (0,3)	0,8 (0,4)	0,55
Teste cutâneo negativo (%)**	18 (78,3)	3 (75)	0,66

* média ± desvio padrão

** NOTA: foram possíveis de avaliar os testes cutâneos em 41 adultos e 5 idosos nos controles, 17 adultos e 6 idosos nos casos pré-tratamento, 26 adultos e 18 idosos nos pós-tratamento sem doença e 23 adultos e 4 idosos nos recidivados.

Quanto à resposta ao teste cutâneo, somente nos controles houve diferença atribuída à idade, sendo que idosos apresentaram mais anergia em relação a adultos nesse grupo ($p = 0,04$) (Figura 11, Gráfico 6).

Figura 11. Gráfico 6 - Porcentagem de testes negativos entre adultos e idosos por grupos

4.4. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AOS TESTES CUTÂNEOS DE ACORDO COM CRITÉRIOS NUTRICIONAIS

Avaliou-se o estado nutricional, através dos 3 critérios adotados, de acordo com a resposta aos testes cutâneos nos grupos.

Tabela 5 - Avaliação dos valores obtidos de critérios nutricionais de acordo com a resposta aos testes cutâneos em casos e controles

CONTROLES			
	Teste Positivo (n = 21)	Teste Negativo (n = 25)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	27,1 (5,9)	27,1 (4)	0,99
Albumina (g/dL)*	4,4 (0,6)	4,5 (0,3)	0,62
CTL (mil/mm ³)*	2,3 (0,7)	2,1 (0,5)	0,25
CASOS PRÉ-TRATAMENTO			
	Teste Positivo (n = 13)	Teste Negativo (n = 10)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	23,2 (2,9)	21,3 (4)	0,20
Albumina (g/dL)*	4,2 (0,4)	4,1 (0,6)	0,53
CTL (mil/mm ³)*	2 (0,5)	2 (1)	0,93
CASOS PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA			
	Teste Positivo (n = 17)	Teste Negativo (n = 27)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	24,2 (4,5)	23,9 (2,9)	0,80
Albumina (g/dL)*	4,5 (0,5)	4,5 (0,3)	0,89
CTL (mil/mm ³)*	1,6 (0,7)	1,4 (0,5)	0,23
CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA			
	Teste Positivo (n = 6)	Teste Negativo (n = 21)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	19,3 (3,2)	20,1 (3,5)	0,60
Albumina (g/dL)*	3,8 (0,5)	3,5 (0,5)	0,27
CTL (mil/mm ³)*	1 (0,2)	0,8 (0,4)	0,52

* média ± desvio padrão

Em todos os grupos, a média dos três critérios nutricionais não foi diferente ($p > 0,05$) na presença de anergia, conforme observa-se na Figura 12, Gráfico 7.

Figura 12. Gráfico 7 - Médias dos critérios nutricionais de acordo com a resposta aos testes cutâneos por grupos

4.5. AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS NUTRICIONAIS E DA IMUNIDADE CELULAR DE ACORDO COM O TRATAMENTO

A localização do tumor primário, nos casos pré-tratamento, foi 18 (62,2%) casos em cavidade oral, 5 (17,2%) em laringe, 4 (13,8%) em orofaringe, 1 (3,4%) em hipofaringe e 1 (3,4%) tumor primário desconhecido. No grupo pós-tratamento sem doença, o sítio mais freqüente foi laringe em 20 (42,6%) casos, seguida pela cavidade oral em 16 (34%), 4 (8,5%) tumores primários desconhecidos, 3 (6,4%) orofaringe, 3 (6,4%) hipofaringe

e 1 (2,1%) nasofaringe. Nos casos recidivados, os tumores se localizaram na cavidade oral em 11 (40,8%) pacientes, na laringe em 7 (25,9%), na orofaringe em 6 (22,2%) e na hipofaringe em 3 (11,1%) (Figura 13, Gráfico 8).

Figura 13. Gráfico 8 - Porcentagem de sítios tumorais em casos

Ao se comparar os grupos, observa-se que houve uma predominância de sítios tumorais na cavidade oral e laringe.

Quanto à modalidade terapêutica realizada, nos casos pós-tratamento sem doença houve 16 (34%) pacientes submetidos à cirurgia, 18 (38,3%) à cirurgia e radioterapia, 10 (21,3%) à cirurgia, radioterapia e quimioterapia, 2 (4,3%) à radioterapia exclusiva e 1 (2,1%) à radioterapia e quimioterapia. Nos casos recidivados, essa distribuição foi de 10 (37%) pacientes submetidos à cirurgia e radioterapia, de 7 (26%) à cirurgia, radioterapia e quimioterapia e de 10 (37%) à radioterapia e quimioterapia. Nenhum foi submetido somente à cirurgia ou à radioterapia (Figura 14, Gráfico 9).

Figura 14. Gráfico 9 - Porcentagem de tipos de tratamento

Observa-se que, entre os grupos, houve uma grande diferença quanto à cirurgia como tratamento único nos casos pós-tratamento sem doença, e nos recidivados, por sua vez, quanto aos que realizaram radioterapia e quimioterapia. Nos grupos tratados, as médias do IMC e da CTL foram diferentes ($p < 0,0001$) de acordo com o tratamento realizado para os casos sem doença. A concentração plasmática de albumina não diferiu ($p > 0,05$). Nos recidivados, nenhum dos critérios diferiram ($p > 0,05$).

Tabela 6 - Avaliação dos valores obtidos de critérios nutricionais e de imunidade celular de acordo com o tratamento realizado

CASOS PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA						
	C (n = 16)	C/RT (n = 18)	C/RT/QT (n = 10)	RT (n = 2)	RT/QT (n = 1)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	26,6 (4) ???	22,7 (3,4) ?	22,9 (3,1) ?	27,5 (4,4)	23,7 ?	0,0001
Albumina (g/dL)*	4,4 (0,4)	4,7 (0,3)	4,5 (0,3)	4,1 (0,2)	4,4	0,11
CTL (mil/mm ³)*	2 (0,6)	1,2 (0,4)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)	0,7	< 0,0001
Teste Negativo (%)	6 (42,9)	14 (82,4)	5 (50)	2 (100)	0	0,07
CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA						
	C (n = 0)	C/RT (n = 10)	C/RT/QT (n = 7)	RT (n = 0)	RT/QT (n = 10)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	0	19,2 (4,6)	20,9 (2,8)	0	20,1 (2,4)	0,62
Albumina (g/dL)*	0	3,6 (0,4)	3,5 (0,4)	0	3,7 (0,7)	0,56
CTL (mil/mm ³)*	0	0,8 (0,3)	0,8 (0,3)	0	1 (0,3)	0,66
Teste Negativo (%)	0	8 (80)	6 (85,7)	0	7 (70)	0,73

* média ± desvio padrão

? cirurgia foi diferente de cirurgia e radioterapia, p < 0,0001

? cirurgia foi diferente de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, p = 0,008

? cirurgia foi diferente de radioterapia e quimioterapia, p = 0,01

cirurgia foi diferente de cirurgia e radioterapia, de cirurgia, radioterapia e quimioterapia e de radioterapia e quimioterapia, p < 0,0001

Nos casos tratados sem doença, ao se comparar o IMC e a CTL de acordo com os tipos de tratamento, observa-se que a cirurgia foi diferente das modalidades terapêuticas que acoplam a radioterapia (p < 0,05) (Figura 15, Gráfico 10).

Figura 15. Gráfico 10 - Média de IMC e CTL por tipo de tratamento realizado

A resposta aos testes cutâneos não foi diferente de acordo com a terapêutica utilizada nos dois grupos ($p > 0,05$).

4.6. AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS NUTRICIONAIS E DA IMUNIDADE CELULAR DE ACORDO COM OS ESTÁDIOS CLÍNICOS

Os dois grupos que apresentavam tumor, os estádios clínicos foram avançados. No grupo pré-tratamento, houve 7 (24,1%) casos com estágio III, 17 (58,7%) com estágio IVa e 5 (17,2%) com estágio IVb. Nos recidivados, o estágio da recidiva foi em 1 (3,7%) caso estágio III, em 9 (33,3%) estágio IVa e em 17 (63%) estágio IVb (Figura 16, Gráfico 11).

Figura 16. Gráfico 11 - Porcentagem de estádios clínicos nos casos pré-tratamento e de estádios clínicos da recidiva nos casos recidivados

As médias dos critérios nutricionais nos dois grupos não foram diferentes de acordo com os estádios clínicos, assim como as respostas aos testes cutâneos ($p > 0,05$) (Figura 17, Gráfico 12).

Tabela 7 - Avaliação dos valores obtidos de critérios nutricionais e de imunidade celular de acordo com os estádios clínicos nos casos pré-tratamento e com os estádios clínicos da recidiva nos recidivados

CASOS PRÉ-TRATAMENTO						
	I (n = 0)	II (n = 0)	III (n = 7)	IVa (n = 17)	IVb (n = 5)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	0	0	22 (3,4)	23,9 (3,7)	21,4 (4)	0,30
Albumina (g/dL)*	0	0	4,5 (0,2)	4,2 (0,4)	3,9 (0,7)	0,06
CTL (mil/mm ³)*	0	0	1,6 (0,5)	2,4 (0,8)	1,9 (0,5)	0,05
Teste Negativo (%)	0	0	3 (60)	5 (35,7)	2 (50)	0,62
CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA						
	I (n = 0)	II (n = 0)	III (n = 1)	IVa (n = 9)	IVb (n = 17)	p (p < 0,05)
IMC (Kg/m ²)*	0	0	20,3	19,3 (3,7)	20,3 (3,4)	0,79
Albumina (g/dL)*	0	0	4,0	3,6 (0,4)	3,6 (0,6)	0,76
CTL (mil/mm ³)*	0	0	0,7	0,9 (0,5)	0,8 (0,3)	0,74
Teste Negativo (%)	0	0	1 (100)	6 (66,7)	14 (82,4)	0,57

* média ± desvio padrão;

4.7. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AOS TESTES CUTÂNEOS DE ACORDO COM O TAMANHO TUMORAL

Nos casos pré-tratamento, o tamanho tumoral foi medido pela multiplicação dos dois maiores valores de eixo tumoral, obtidos pela peça do anatomopatológico.

Tabela 8 - Avaliação da resposta aos testes cutâneos de acordo com a média do tamanho tumoral, presença de linfonodos positivos e coalescência linfonodal nos casos pré-tratamento

	Teste Positivo (n = 7)	Teste Negativo (n = 3)	p (p < 0,05)
Dimensão (cm ²)*	17,9 (15,9)	9,5 (4,8)	0,62
Linfonodos Positivos (%)	6 (66,7)	2 (22,2)	0,28
Coalescência Presente (%)	1 (50)	1 (50)	0,74

* média ± desvio padrão

A resposta aos testes cutâneos não foi diferente (p > 0,05) de acordo com o tamanho, positividade de linfonodos e presença de coalescência linfonodal (Figura 17, Gráfico 12).

Figura 17. Gráfico 12 - Média do tamanho tumoral e porcentagem de linfonodos positivos e coalescência linfonodal de acordo com a resposta aos testes cutâneos nos casos pré-tratamento

Nos casos recidivados, o volume tumoral foi medido pela tomografia.

Tabela 9 - Avaliação da resposta aos testes cutâneos de acordo com a média do volume tumoral nos recidivados

	Teste Positivo (n = 5)	Teste Negativo (n = 16)	p (p < 0,05)
Volume (cm ³)*	49 (36,2)	79,3 (83,3)	0,45

*média ± desvio padrão

Não houve diferença na resposta aos testes cutâneos de acordo com a média do volume tumoral (p > 0,05).

Figura 18. Gráfico 13 - Média do volume tumoral de acordo com a resposta aos testes cutâneos nos casos recidivados

Ao se comparar médias de volume entre os casos com resposta positiva e negativa aos testes cutâneos, porém, observa-se que houve uma média de volume tumoral maior nos anérgicos (Figura 18, Gráfico 13).

5. DISCUSSÃO

O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço é o sexto tumor mais freqüente no mundo.¹ O tabagismo e etilismo são fatores predisponentes nesse tipo de câncer. Ao arsenal terapêutico utilizado nas últimas décadas, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, vem se juntar a imunoterapia, como uma nova opção de tratamento.

O combate às células tumorais se dá através de mecanismos do sistema imune do hospedeiro relacionados com a imunidade celular, principalmente pelas células T natural killers, como já descrito anteriormente. No entanto, a progressão da doença e metastatização ocorre apesar desse fato.¹⁴ Ao que parece, o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço escapa do sistema imune do hospedeiro e corrompe a sua resposta por meio de diferentes mecanismos. A disfunção e apoptose de linfócitos T e de células dendríticas, a perda da capacidade de reconhecer células tumorais pelo sistema imune e a resistência do tumor à intervenção imune são alguns fatores conhecidos.¹⁵

Avanços em estudos de imunoterapia têm possibilitado iniciar protocolos de vacinação antitumoral, que visam a incitar resposta imune, através da memória adquirida a antígenos conhecidos, colocados em células tumorais, na tentativa de que o sistema de defesa reconheça e destrua essas células. Neste cenário, o objetivo mais crítico, na tentativa de aprimorar o tratamento desses pacientes, é o de proteger as células efectoras

antitumorais e restaurar a função imune normal. De nada adiante, porém, se o hospedeiro não tiver substrato imune para responder as incitações que a vacina faz. É necessário conhecer as condições imunes do hospedeiro, para melhor selecionar candidatos que poderão responder à imunoterapia.

Pacientes com esse tipo de tumor são freqüentemente idosos, etilistas e desnutridos. O fato de uma inespecífica imunossupressão observada nesses pacientes^{25,41} ser o fator etiológico no desenvolvimento do câncer, o resultado dessas variáveis descritas, ou ainda uma combinação de ambas, é ainda um enigma. Outros fatores ainda podem alterar o estado imune do hospedeiro, como o tipo de tratamento realizado. Tanto a cirurgia, como a radioterapia, estão implicados na queda da contagem total de linfócitos.^{49,50,51,52,53,54}

Para avaliar a imunidade celular do paciente com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço e suas correlações com o estado nutricional, tratamento realizado e o efeito da recidiva nesse painel, elaborou-se esse estudo.

5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

A amostra de 155 pacientes admitidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi dividida em casos e controles. Controles serviram para avaliar o perfil imune e estado

nutricional de pacientes da mesma instituição, com características e presença de co-morbidades semelhantes. É necessário ressaltar que, os pacientes com diagnóstico de bócio, foram mais jovens e com predomínio do sexo feminino em relação aos casos. Assim sendo, podem vir desse fato às diferenças observadas em relação à porcentagem de sexo masculino e idade entre os grupos ($p < 0,0001$).

Quanto ao tabagismo e etilismo, a diferença observada nos grupos ($p < 0,0001$ e $p = 0,04$, respectivamente) pode ser explicada pelo abandono dos hábitos por muitos pacientes, após o tratamento.

O índice de Karnofsky foi utilizado como critério de seleção de pacientes, com limite inferior de 70% para a inclusão nesse estudo. Quando comparados casos e controles, novamente houve diferença ($p < 0,0001$). A própria diferença na concepção dos grupos pode estar relacionada com o impacto em suas atividades. De forma simplista, aos controles, adicionando-se o tumor, tem-se os casos pré-tratamento, adicionando-se o tratamento, tem-se os casos pós-tratamento sem doença e, por fim, adicionando-se a recidiva tem-se os casos recidivados. Para os controles e os casos pré-tratamento, no entanto, o valor de Karnofsky não diferiu, o que pode sugerir que não houve piora da performance pela presença do tumor, nesses casos.

5.2. TESTES CUTÂNEOS

Sabe-se que a resposta imune contra células tumorais se dá através de linfócitos T, as mesmas responsáveis pela resposta de hipersensibilidade do tipo tardio.⁶² O método padrão, pelo qual a imunidade celular ou a função de células T de um indivíduo, são melhor avaliados é através de uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio, presente nos testes cutâneos.⁶⁵ Wibcke et al., em 1988, demonstraram in vitro que a atividade de células natural killers estava correlacionada significativamente com a resposta ao PPD in vivo,⁶⁶ o que faz do teste cutâneo, um método eficiente na medida da imunidade celular. A atividade de NK, LAK e OK-432 são monitores úteis na avaliação imunológica.⁶⁹ Se esses testes in vitro não puderem ser feitos, testes cutâneos, como o PPD, devem ser mais usados para determinar possíveis respostas de pacientes submetidos a imunoterapia.⁶⁸

Os testes cutâneos foram realizados como recomendado pela Organização Mundial de Saúde,⁸⁶ pela International Union against Tuberculosis and Lung Disease⁸⁷ e pela American Thoracic Society,⁸⁸..Utilizou-se o PPD RT23, preparado pelo Statens Serum Institute (Copenhague, Dinamarca) e padronizado para ensaios clínicos,⁸⁵ na dose padrão de 2U.T.^{84,90} A leitura dos testes foi realizada após 72 horas da aplicação. Howard et al., em 1988, demonstraram que a leitura do teste deve ser feita de 48 a 72 horas, quando a reação de hipersensibilidade é máxima.⁹¹ Singh et al., em 2002, observaram que a medida do teste após 48

horas subestimou o tamanho da reação e gerou resultados falso-negativos, o que o levou a concluir que o teste tuberculínico deve ser lido após 72 horas.⁹² O método utilizado para a leitura dos testes foi o da caneta descrito por Sokal.⁹³ Jordan et al., em 1987, demonstraram que tanto o método da caneta como o da palpação são confiáveis.⁹⁴ Pouchot et al.,⁹⁵ em 1998, e Bouros et al.,⁹⁶ em 1992, demonstraram que o método da caneta apresentou maior coeficiente de confiança intra e interobservador em relação ao de palpação. A leitura do teste foi feita por profissional treinado, como recomendado por Howard e Solomon, em 1988⁹¹ e Colp et al., em 1996.⁹⁹

5.3. AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE CELULAR

Estudos indicam haver uma direta relação entre fraca resposta imune e diminuição de sobrevida em pacientes com câncer, enquanto que uma boa imunidade implica em um melhor prognóstico e possibilidade de baixa recorrência.^{71,124,125,126}

A imunidade celular nos grupos foi avaliada através de testes cutâneos. Observou-se que, quando comparados, dois a dois, a porcentagem de anergia foi diferente entre controles e recidivados ($p=0,02$) e entre casos pré-tratamento e recidivados ($p=0,002$), sempre pior nos últimos. Esses fatos podem indicar que o tratamento pode estar relacionado com a queda

da imunidade, ou a recidiva tumoral acontece em um paciente mais debilitado nutricionalmente e após tratamentos mais extensos

Alguns fatores estão relacionados à imunidade celular. A idade é descrita como fator associado a anergia. Van den Brande et al., em 2002, estudaram o efeito da idade na resposta imune celular ao teste tuberculínico, com 91 indivíduos sãos acima de 65 anos e 53 com idade entre 18 e 59 anos e não observaram diferença atribuída a idade.⁴² Nesse estudo, nos casos não houve diferença entre a positividade dos testes entre adultos e idosos. Nos controles, porém, observou-se mais anergia em idosos ($p=0,04$)

A presença de tabagismo e etilismo pode se relacionar com uma pior imunidade. Lundy et al., em 1975, estudaram a resposta ao DNCB em pacientes etilistas e desnutridos e acharam uma resposta normal ao teste, porém com diminuição na contagem total de células T. Esses efeitos foram revertidos com a parada do consumo de álcool.⁴⁸

A desnutrição protéico-calórica está associada com pior imunidade, tanto celular como humoral.^{43,44,45,46} Pacientes com boa nutrição e imunidade responderão melhor ao tratamento em qualquer estágio da doença.⁴⁷ Shirai et al., em 1998, porém, não observaram relação entre o estado nutricional e imunológico de pacientes com câncer de pulmão.¹³⁰ Em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, desnutrição e peso abaixo do normal são fatores fortemente preditivos de anergia ao teste cutâneo de hipersensibilidade com o 2,4 dinitroclorobenzeno (DNCB), que por sua vez é fortemente preditivo de pior prognóstico.⁴⁶ Nesse estudo, porém, as médias dos valores de critérios nutricionais não diferiram entre indivíduos com

resposta positiva ou negativa aos testes cutâneos, em todos os grupos ($p > 0,05$). Lao et al., em 1999, também estudaram a interferência da nutrição na resposta ao teste cutâneo e constataram que a desnutrição não afetou a positividade ao teste com PPD.¹⁰⁷

O tratamento pode afetar a imunidade celular. Sabe-se que tanto cirurgia como radioterapia podem causar uma diminuição na contagem total de linfócitos. O procedimento cirúrgico exerce um efeito na diminuição da imunidade celular,^{50,51,52} e está associado a uma supressão imune celular transitória, que dura cerca de 3 semanas.⁴⁹ A radioterapia pode levar a um decréscimo de até 30% no número de linfócitos, persistente até cinco anos após o término do tratamento, devido à destruição de linfócitos circulantes que atravessam os campos de radiação.⁵⁴ Nesse estudo, a resposta aos testes cutâneos não foi diferente entre os casos tratados, de acordo com o tratamento realizado.

Tumores podem produzir fatores que inibem a atividade do sistema imune. Assim sendo, o tamanho tumoral poderia estar relacionado com imunossupressão. Avaliando-se a relação do tamanho tumoral com a anergia, tanto para casos pré-tratamento como recidivados, o tamanho ou o volume tumoral não foram diferentes ($p > 0,05$), porém maiores nos anérgicos.

5.4. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Em estudos avaliando a relação entre desnutrição e evolução clínica, é difícil separar os efeitos da doença dos da desnutrição por si. A dificuldade se dá pelo fato de vários critérios usados na avaliação do estado nutricional estarem também correlacionados com o estado da doença.¹²³

Na literatura, não há consenso em relação a quais critérios ou combinação deles podem melhor determinar o estado nutricional do paciente.^{134,135,136,137,138,139} Sabe-se que a presença de apenas um critério alterado tem, em algumas circunstâncias, baixa especificidade.¹⁴⁰ Quando a desnutrição é avaliada através da combinação de pelo menos um critério antropométrico e um bioquímico, a sensibilidade aumenta.^{117,144} Symreng et al., em 1982, observaram que o diagnóstico de desnutrição protéico-calórica, feito na presença de dois ou mais critérios nutricionais, incluindo ao menos um antropométrico e um bioquímico, há maior especificidade.¹⁴⁷

A escolha desses critérios deve-se basear nos três sustentáculos da avaliação nutricional objetiva: antropometria, composição corpórea e critérios bioquímicos. O peso e a albumina foram os que melhor se correlacionaram com a avaliação subjetiva, segundo observado por Christensson et al., em 2002.¹⁴⁸

Dessa forma, optou-se pelo uso do peso, estatura e IMC como métodos antropométricos. Para avaliar a composição corpórea, optou-se pelo uso da porcentagem de massa magra, que segundo denota a reserva

protéica do indivíduo. Ela foi aferida pelo método da bioimpedância elétrica, por ser portátil, prático e confiável. É um método de avaliação da composição corpórea altamente aceito pela comunidade científica, e seus resultados são suficientemente precisos para o uso clínico e em pesquisas de campo.¹⁵²

Utilizou-se a concentração plasmática de albumina como critério bioquímico. Ela é uma proteína de síntese hepática e que reflete a reserva protéica. Sua vida média, mais longa do que outras, não foi relevante neste estudo, pelo fato da avaliação nutricional não ter sido evolutiva. O valor preditivo da albumina sérica, porém, pode estar relacionado com a nutrição ou o estado de doença crônica do indivíduo.¹²⁰

A contagem total de linfócitos também foi utilizada. Ela também tem sido empregada para avaliar o estado nutricional e sua queda se correlaciona com piora clínica.^{155,156} Pacientes desnutridos e com câncer têm uma contagem total de linfócitos diminuída e imunidade celular ou atividade de células NK deprimida.^{127,128}

Quanto aos critérios nutricionais adotados, IMC, albumina e CTL diferiram entre os grupos ($p < 0,0001$), com médias menores nos recidivados. Se verificarmos a quantidade de desnutridos por grupos, adotando dois critérios baixos, um antropométrico e um bioquímico como recomendado por Symreng,¹¹⁷ observa-se que nos controles e nos casos pós-tratamentos sem doenças não houve desnutrição, nos casos pré-tratamento apenas um apresentou magreza e albumina baixa. Já nos recidivados um paciente

apresentou os três critérios e nove apresentavam dois critérios, o que demonstra o pior estado nutricional desses pacientes.

Nos casos, a idade e o sexo foram semelhantes. O tabagismo e etilismo foram menores nos recidivados, não parecendo ser fatores relacionados a desnutrição nesse grupo. Por que então esse grupo é mais desnutrido que os outros? Pode-se pensar então em duas possibilidades: o tratamento ou a recidiva como fatores relacionados com a desnutrição.

Os grupos tratados apresentam diferenças quanto aos sítios tumorais acometidos e seus estádios clínicos, quando comparados os casos pós-tratamento sem doença e os estádios iniciais dos recidivados. Assim sendo, o grupo que evoluiu sem doença apresentou maior porcentagem de tumores em estádios iniciais do que os recidivados, o que também explica a diferença observada quanto ao tratamento realizado inicialmente. A cirurgia foi mais presente nos casos sem doença, não havendo nenhuma nos recidivados. Observa-se que, provavelmente, os tumores que não recidivaram eram de estádios menos avançados e com possibilidade de cura melhor do que aqueles dos recidivados.

Postas essas diferenças, observou-se que os valores médios de critérios nutricionais não diferiram entre os tipos de tratamentos realizados nos recidivados. Nos sem doenças, no entanto, o tratamento que incluiu cirurgia e radioterapia apresentou piores critérios do que os tratados somente por cirurgia. Pode-se entender que, tanto a cirurgia como a radioterapia, tem impacto na mecânica da alimentação, seja por seqüelas mecânicas ou funcionais, causadas pela extirpação do tumor como pelos

efeitos adversos da radioterapia. Uma ingestão alimentar deficiente poderia estar relacionada com a perda de peso e desnutrição protéico-calórica. Quanto à CTL, a cirurgia e a radioterapia têm efeito na diminuição dos linfócitos, como descrito anteriormente.

O tratamento que incluiu a cirurgia e a radioterapia, teve diferença no estado nutricional nos casos sem doença. Porém essa diferença não foi observada nos recidivados, provavelmente por não haver casos de cirurgia ou radioterapia exclusiva.

No contexto da avaliação nutricional, a desnutrição foi maior nos recidivados, com diferença significativa para todos os critérios em relação a controles ($p < 0,0001$). A idade, tabagismo, etilismo e tratamento parecem não afetar o estado nutricional nesse grupo.

6. CONCLUSÕES

1. Pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço apresentaram estado nutricional diferente de controles. A imunidade celular foi diferente e pior nos recidivados, quando comparados com controles e casos pré-tratamento.
2. Pacientes tratados sem evidência de doença apresentaram diferença quanto ao índice de massa corpórea, concentração plasmática de albumina e contagem total de linfócitos, quando comparados com recidivados, com médias menores neste último grupo. A imunidade celular nos dois grupos, no entanto, foi semelhante.
3. Em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço não houve diferença da imunidade celular de acordo com o tamanho tumoral.
4. Não houve diferença da imunidade celular de acordo com o estado nutricional em casos e controles.

ANEXOS

ANEXO A - Escala status performance de Karnofsky

%	DESCRIÇÃO
100	Normal; sem queixas; sem evidência de doença.
90	Capaz de exercer atividades normais; sinais ou sintomas menores de doença.
80	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas de doença.
70	Cuida de si mesmo; incapaz de ter atividade normal ou trabalho ativo.
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maior parte de suas necessidades.
50	Requer assistência considerável e tratamento médico freqüente.
40	Desabilitado; requer tratamento especial e assistência.
30	Severamente desabilitado; hospitalização indicada; morte não iminente.
20	Muito doente; hospitalização indicada; morte não iminente.
10	Moribundo; rápida progressão de processos letais.
0	Morto.

**ANEXO B - Modelo do termo de consentimento livre e esclarecido aplicado
aos controles**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: _____ SEXO: M
() F () DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____ No : _____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: (0xx____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: _____ SEXO: M
() F () DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____ No : _____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: (0xx____) _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

“Avaliação da resposta imune celular em pacientes portadores de carcinoma epidermóide em topografia de cabeça e pescoço”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Pedro Michaluart Jr.

ORIENTADOR:

Pedro Michaluart Jr.

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL No 70.236

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Cirurgia - Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO (**X**) RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

Justificativa: Os testes cutâneos empregados são utilizados na rotina clínica e não oferecem riscos.

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses.

III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO

Para obter um maior conhecimento clínico e científico do câncer, o Corpo Clínico deste Hospital desenvolve pesquisa clínica científica. Através dessa pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o perfil imunológico de pacientes com câncer em região de cabeça e pescoço, seu estado nutricional, e seus respectivos volumes tumorais e compará-los com pessoas que não tenham essa doença. Uma vez detectada que existe diferença quanto a imunidade de quem tem tumor e de quem não o tem, a abordagem do tratamento desses pacientes pode ser alterada para melhor. Existe hoje em estudo a eficácia de uma vacina que tem um papel importante para diminuir o tamanho dos tumores dessa região. Existem evidências de que isto seja válido. Porém, não se sabe ainda se pacientes com tumores menores responderiam melhor ao tratamento, por apresentarem melhor resposta imune, do que aqueles com tumores maiores. Na tentativa de elucidar parte desta questão propomos este estudo. Cada participante deverá, após esclarecido e estando de acordo com a proposta do estudo, assinar o termo de consentimento. Será realizada a sua avaliação nutricional, que consta da medida do seu peso, sua altura e um exame simples chamado bioimpedância. Você será submetido a um teste cutâneo, que consta de aplicação na pele de 3 substâncias diferentes, com a finalidade de avaliar o seu perfil imunológico. Dentro de 72 horas os locais da aplicação serão reavaliados, podendo aparecer uma vermelhidão temporária. Todos esses procedimentos são feitos de rotina neste hospital.

Sua privacidade e identidade serão sempre conservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter o anonimato do paciente. Concordando em participar da pesquisa acima, é necessário esclarecê-lo (a) que não existem quaisquer benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em participar desta pesquisa, sua decisão não influenciará, de modo algum, o seu tratamento.

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço:

R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - ICHC, 8º andar, sala 8174 - CEP 05403-010 - Tel: 3069-6425

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de 2005.

X _____
Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO C - Modelo do termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos casos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: _____ SEXO: M
() F () DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____ No : _____ APTO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: (0xx____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: _____ SEXO: M
() F () DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____ No : _____ APTO: _____ BAIRRO: _____
CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONE: (0xx____) _____

I - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

“Avaliação da resposta imune celular em pacientes portadores de carcinoma epidermóide em topografia de cabeça e pescoço”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Pedro Michaluart Jr.

ORIENTADOR:

Pedro Michaluart Jr.

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL No 70.236

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Cirurgia - Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO (☒) RISCO MÍNIMO (☐) RISCO MÉDIO (☐)

RISCO BAIXO (☐) RISCO MAIOR (☐)

Justificativa: Os testes cutâneos empregados são utilizados na rotina clínica e não oferecem riscos.

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses.

III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO

Para obter um maior conhecimento clínico e científico do câncer, o Corpo Clínico deste Hospital desenvolve pesquisa clínica científica. Através dessa pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o perfil imunológico de pacientes com câncer em região de cabeça e pescoço, seu estado nutricional, e seus respectivos volumes tumorais e compará-los com pessoas que não tenham essa doença. Uma vez detectada que existe diferença quanto a imunidade de quem tem tumor e de quem não o tem, a abordagem do tratamento desses pacientes pode ser alterada para melhor. Existe hoje em estudo a

eficácia de uma vacina que tem um papel importante para diminuir o tamanho dos tumores dessa região. Existem evidências de que isto seja válido. Porém, não se sabe ainda se pacientes com tumores menores responderiam melhor ao tratamento, por apresentarem melhor resposta imune, do que aqueles com tumores maiores. Na tentativa de elucidar parte desta questão propomos este estudo. Cada participante deverá, após esclarecido e estando de acordo com a proposta do estudo, assinar o termo de consentimento. Será realizada a sua avaliação nutricional, que consta da medida do seu peso, sua altura e um exame simples chamado bioimpedância. Você será submetido a um teste cutâneo, que consta de aplicação na pele de 3 substâncias diferentes, com a finalidade de avaliar o seu perfil imunológico. Dentro de 72 horas os locais da aplicação serão reavaliados, podendo aparecer uma vermelhidão temporária. Além disso, será pedido tomografia computadorizada como é feito de costume para casos como o seu. Todos esses procedimentos são feitos de rotina neste hospital.

Sua privacidade e identidade serão sempre conservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter o anonimato do paciente. Concordando em participar da pesquisa acima, é necessário esclarecê-lo (a) que não existem quaisquer benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em participar desta pesquisa, sua decisão não influenciará, de modo algum, o seu tratamento.

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço:

R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - ICHC, 8º andar, sala 8174 - CEP 05403-010 - Tel: 3069-6425

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de 2005.

X _____

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO D - Modelo da ficha do protocolo de estudo aplicada a todos os participantes**PROTOCOLO DE ESTUDO****I. IDENTIFICAÇÃO:**

NOME:	RGHC:
IDADE:	SEXO: () F () M
END.:	
TEL.:	CEL.:

II. ANAMNESE:

TABAGISMO ()	ETILISMO ()	HIV ()
CO-MORBIDADES ()	QUAIS:	
KARNOFSKY:		

III. GRUPOS:

1. CONTROLE ()
2. CASOS PRÉ TRATAMENTO ()
3. CASOS PÓS TRATAMENTO ()
 - SEM DOENÇA ()
 - COM DOENÇA ()

IV. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL:

PESO: Kg	ALTURA: m	IMC: Kg/m ²
BIOIMPEDÂNCIA:		MASSA MAGRA: %
LEUCÓCITOS TOTAIS: mil/mm ³		LINFÓCITOS: mil/mm ³
PROTEÍNAS TOTAIS: g/dL		ALBUMINA: g/dL

V. AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA:

PPD ()	TRICOFITINA ()	CANDIDINA ()
---------	-----------------	---------------

VI. DADOS DO TUMOR:

REGIÃO:	
TNM:	ESTÁDIO: I () II () III () IVa () IVb ()
TAMANHO TUMORAL:	

VII. TRATAMENTO:

CIRURGIA ()	DATA:
QUAL:	
RADIOTERAPIA ()	DATA:
QUIMIOTERAPIA ()	DATA:

VIII. RECIDIVA:

LOCAL () CERVICAL ()	DATA:
VOLUME TUMORAL (CT):	

ANEXO E - Sistema de estadiamento TNM para o carcinoma epidermóide de trato aerodigestivo alto de cabeça e pescoço, proposto pela “Union Internationale Contre le Cancer” (UICC) em 2002¹⁵⁴

CAVIDADE ORAL

T - Tumor primário

- TX tumor primário não pode ser avaliado
- T0 não há evidência de tumor primário
- Tis carcinoma in situ
- T1 tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- T2 tumor com mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão
- T3 tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão
- T4a tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, músculos profundos, extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seios maxilares ou pele da face
- T4b tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigóides ou base do crânio ou envolve artéria carótida interna

N - Linfonodos regionais

- NX linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2a metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão

- N2b metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2c metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3 metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

M - Metástase à distância

- MX metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 ausência de metástase à distância
- M1 metástase à distância

Grupamento por estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1 T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVa	T1 T2 T3	N2	M0
	T4a	N0 N1 N2	M0
Estádio IVb	qualquer T	N3	M0
	T4b	qualquer N	M0
Estádio IVc	qualquer T	qualquer N	M1

FARINGE

T - Tumor primário

- TX tumor primário não pode ser avaliado
- T0 não há evidência de tumor primário
- Tis carcinoma in situ

NASOFARINGE

T - Tumor primário

T1	tumor limitado à nasofaringe
T2a	tumor acomete partes moles da orofaringe ou cavidade nasal
T2b	tumor acomete partes moles com extensão parafaríngea
T3	tumor invade osso ou seio paranasal
T4	tumor com invasão intracraniana

N - Linfonodos regionais (nasofaringe)

N1	linfonodo unilateral menor ou igual a 6 cm, acima da fossa supra claviclar
N2	linfonodos bilaterais menores ou iguais a 6 cm, acima da fossa supra claviclar
N3a	linfonodo maior do que 6 cm
N3b	linfonodo em fossa supraclavicular

M - Metástase à distância (nasofaringe)

MX	metástase à distância não pode ser avaliada
M0	ausência de metástase à distância
M1	metástase à distância

Grupamento por estádios (nasofaringe)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIa	T2a	N0	M0
Estádio IIb	T1 T2a	N1	M0
	T2b	N0 N1	M0
Estádio III	T1 T2a T2b	N2	M0
	T3	N0 N1 N2	M0
Estádio IVa	T4	N0 N1 N2	M0
Estádio IVb	qualquer T	N3	M0

Estádio IVc qualquer T qualquer N M1

OROFARINGE

T - Tumor primário

- T1 tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- T2 tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão
- T3 tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão
- T4a tumor que invade qualquer das seguintes estruturas: laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigóide medial, palato duro e mandíbula
- T4b tumor que invade qualquer das seguintes estruturas: músculo pterigóide lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio ou adjacentes a artéria carótida

HIPOFARINGE

T - Tumor primário

- T1 tumor limitado a uma sub localização anatômica da hipofaringe e com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- T2 tumor que invade mais de uma sub localização anatômica da hipofaringe, ou uma localização anatômica adjacente, ou mede mais de 2 cm, porém não mais de 4 cm em sua maior dimensão, sem fixação da hemilaringe
- T3 tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, ou com fixação da hemilaringe
- T4a tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: cartilagem tireóide/cricóide, osso hióide, glândula tireóide, esôfago, compartimento central de partes moles*
- T4b tumor que invade fáscia pré-vertebral, envolve artéria carótida ou invade estruturas mediastinais

Nota: *as partes moles do compartimento central incluem a alça muscular pré-laríngea (omo-hioideo, esterno-hioideo, esterno-tireo-hioideo e tireohioideo) e gordura subcutânea.

N - Linfonodos regionais (orofaringe e hipofaringe)

- NX linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm, porém não mais de 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2a metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
- N2b metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2c metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3 metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- Nota: linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à distância (orofaringe e hipofaringe)

- MX metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 ausência de metástase à distância
- M1 metástase à distância

Grupamento por estádios (orofaringe e hipofaringe)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1 T2	N1	M0
	T3	N0 N1	M0
Estádio IVa	T1 T2 T3	N2	M0

	T4a	N0 N1 N2	M0
Estádio IVb	T4b	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
Estádio IVc	qualquer T	qualquer N	M1

LARINGE

T -Tumor primário

TX	tumor primário não pode ser avaliado
T0	não há evidência de tumor primário
Tis	carcinoma <i>in situ</i>

SUPRAGLOTE

T -Tumor primário

T1	tumor limitado a uma sub localização anatômica da supraglote, com mobilidade normal da corda vocal
T2	tumor que invade a mucosa de mais de uma sub localização anatômica adjacente da supraglote ou a glote ou região externa à supraglote (p. ex., a mucosa da base da língua, a valécula, a parede medial do seio piriforme), sem fixação da laringe
T3	tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: área pós-cricoide, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireóide (p. ex., córtex interna)
T4a	tumor que invade toda a cartilagem tireóide e/ou estende-se aos tecidos além da laringe, (traquéia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua: genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireóide e esôfago
T4b	tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacente a artéria carótida

GLOTE

T -Tumor primário

- T1 tumor limitado à(s) corda(s) vocal(ais) (pode envolver a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal da(s) corda(s)
- T1a tumor limitado a uma corda vocal
- T1b tumor que envolve ambas as cordas vocais
- T2 tumor que se estende à supraglote e/ou subglote, e/ou com mobilidade diminuída da corda vocal
- T3 tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal e/ou que invade o espaço paraglótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireóide (p.ex., córtex interna)
- T4a tumor que invade completamente a cartilagem tireóide, ou estende-se aos tecidos além da laringe, p.ex., traquéia, partes moles do pescoço, incluindo músculos os profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireóide e esôfago
- T4b tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacente a artéria carótida

SUBGLOTE

T -Tumor primário

- T1 tumor limitado à subglote
- T2 tumor que se estende à(s) corda(s) vocal(ais), com mobilidade normal ou reduzida
- T3 tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal
- T4a tumor que invade a cartilagem cricóide ou tireóide e/ou estende-se a outros tecidos além da laringe, p. ex., traquéia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), tireóide e esôfago
- T4b tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacente a artéria carótida

N - Linfonodos regionais (laringe)

- NX linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2a metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
- N2b metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2c metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3 metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à distância (laringe)

- MX metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 ausência de metástase à distância
- M1 metástase à distância

Grupamento por estádios (laringe)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1 T2	N1	M0
	T3	N0 N1	M0
Estádio IVa	T1 T2 T3	N2	M0

	T4a	N0 N1 N2	M0
Estádio IVb	T4b	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
Estádio Ivc	qualquer T	qualquer N	M1

ANEXO F - Planilha com dados clínicos dos participantes do estudo

CONTROLES

N	NOME	ID	S	RGHC	TAB	ETI	CM	KFK	PESO	EST	IMC	MM	CTL	ALB	PPD	TRI	CAN
1	JLS	66	F	13637932J	N	N	S	90	87,3	1,575	35,2	56,2	1,8	4,6	0	0	0
2	MCSF	48	F	3250639K	S	N	S	90	76	1,65	27,9		4,3	2,1	15	0	0
3	EMS	40	F	2852114I	N	N	N	90	52,6	1,57	21,3	71,7	1,7	4,4	20	0	0
4	SZF	23	F	2303012I	N	N	N	90	71	1,625	26,8				0	0	0
5	ESA	37	F	13689464A	N	N	N	90	59,7	1,58	23,9	70,5	2,4	4,8	0	0	0
6	MDLA	38	F	13666579E	N	N	S	90	60,5	1,39	31,3	68,3	2,6	4,3	0	0	0
7	LCSS	55	F	3293998I	N	N	N	90	69,2	1,48	31,6	59,1	2,1	4,4	0	0	0
8	ODS	42	M	13622968D	N	S	N	90	81,3	1,76	26,3	78,2	3,1	4,2	10	10	0
9	AMBF	50	F	13658536E	N	N	N	90	70	1,59	27,7	67,1					
10	MRCS	51	F	13553433K	N	N	S	90	62,7	1,6	24,5	69,7	2,3	4,5	10	0	0
11	FAP	43	F	3326301J	N	S	N	90	70,8	1,525	30,4	63,8	2,7	4,1	8	0	0
12	MJFFL	45	F	2596570K	N	N	N	90	61,4	1,52	26,6	65,8	2	4,4	10	0	0
13	MLSS	32	F	13591958J	N	S	N	90	73,3	1,58	29,4	66			0	0	0
14	CNCC	60	F	2926999E	N	N	S	90	65,3	1,62	24,9	62,9	0,9	4,3	0	0	0
15	MSB	40	F	13603427K	N	N	N	90	57,2	1,575	23,1	68,5	1,3	4,2	0	0	0
16	SROF	46	F	3278497F	N	N	N	90	53,1	1,63	20	72,1	1,3	4,4	10	0	0
17	LCAS	27	M	13439417B	N	N	N	90	70,5	1,73	23,6	79,9	2,4	5	10	0	0
18	LPSM	44	F	13686475A	S	N	N	90	59,6	1,55	24,8	72,5					
19	MSS	37	F	13518244C	N	N	N	90	64,1	1,55	26,7	63,5	2,9	4,4			
20	MMM	67	F	4042184A	N	N	S	90	57,6	1,46	27	59,7	1,4	4,2	0	0	0
21	SMS	64	F	13476812D	N	N	S	90	84,6	1,46	39,7	54,5	2,5	4,5	10	10	0
22	RMTC	37	F	13667236E	N	N	N	90	82	1,68	29	66	1,6	4,7	10	0	0
23	NSS	51	F	13607833I	N	N	N	90	77,6	1,52	33,6	61,6	2,8	4,4	15	0	0
24	JGS	66	M	2915598K	N	N	S	90	74	1,68	26,2	70,8	2,5	4,4	0	0	0
25	MRR	75	F	2075883A	N	N	N	90	62,1	1,505	27,4	57,5	2,4	4,5	0	0	0
26	CIBM	45	F	3217275H	N	N	N	90	76,2	1,675	27,2	64,2	1,5	4,4	0	0	0
27	DO	46	F	13563467C	S	N	S	90	68,7	1,705	23,6	71,3	2,5	4,4	12	0	0
28	ASC	55	F	13666570C	N	N	S	90	59,8	1,505	26,4	66,2	1,6	5	0	0	0
29	AAS	41	F	13661835A	N	N	S	90	49	1,485	22,2	70	2,2	4,2	0	0	0
30	MZSE	57	F	13670307E	N	N	S	90	98,4	1,56	40,4	53,5	1,6	4,7	10	0	0
31	LA	61	M	13708933D	S	S	N	90	69,7	1,75	22,8	80,6	2,2	4,9	0	0	0
32	APG	54	M	2177514E	N	S	S	90	105	1,68	37	66,7	2,9	4,7	0	0	0
33	CBJ	47	M	2008751J	N	N	S	90	69,7	1,74	23	73,2	2	4,9	20	8	0
34	SFB	62	M	3051255A	S	S	N	90	54,5	1,6	21,3	64,2	1,4	4,6			
35	JAB	51	M	13695876E	N	S	N	90	87	1,82	26,3	71,8	2,6	4,9	0	0	0
36	BVCS	59	M	13673069D	N	N	S	90	104	1,715	35,4	75,9	3,3	4,4	15	0	0
37	BBA	52	M	13715368A	N	N	N	90	55,5	1,61	21,4	80,2	2,1	4,5	0	8	0
38	JRA	63	M	13505820J	N	N	S	90	77,5	1,61	29,9	72,4	2,6	4,6			
39	MAM	69	F	13455788I	N	N	S	90	88,1	1,495	39,4	53,6					
40	JBF	60	M	2183958I	N	S	S	90	77,7	1,71	26,6	74,3	1,8	4,8	8	0	0
41	AAP	36	M	13738556D	N	S	N	90	68,1	1,73	22,8	87,5	1,6	4,9	0	0	0
42	TAAS	19	F	13723921K	N	N	N	90	51,3	1,55	21,4	78,2	2	4,3	0	0	0
43	ENS	64	M	13738063B	N	N	S	90	87,1	1,75	28,4	74,4	2	4,3	0	0	0
44	JJB	38	M	2966411K	N	N	N	90	66,6	1,69	23,3	81,2	2,3	4	0	0	0

CASOS PRÉ-TRATAMENTO

N	NOME	ID	S	RGHC	TAB	ETI	CM	KFK	PESO	EST	IMC	MM	CTL	ALB	PPD	TRI	CAN	LOC	TNM	EST	T	L	C
1	JSS	49	M	13676336K	S	N	N	80	74,6	1,81	22,8	78,6	1,4	4,6	20	0	0	O	T3N3	IVb			
2	EFO	74	M	13690573 ^A	N	N	N	90	60,2	1,58	24,1	91,7	1,3	4,4	0	0	0	CO	T3N0	III			
3	DPS	68	F	88501083 ^A	S	S	N	90	54,3	1,45	25,8	64,1	2,6	3,8				PD	TXN3	IVb			
4	HY	56	M	13693891C	N	N	S	90	68,5	1,63	25,8	79,4	2,3	4,7	10	0	0	CO	T3N0	III	16		
5	ONA	54	M	13691706F	N	N	S	90	64,3	1,655	23,5	77,4	1,4	4,3	10	0	0	L	T4aN0	IVa	16,5		
6	OVS	64	M	13689477F	N	N	N	90	65,7	1,67	23,6	81,4	2	4,5	0	0	0	O	T4aN0	IVa			
7	PNN	68	M	2874221E	S	N	S	90	69,2	1,61	26,7	67,2	3,1	4,5	0	0	0	L	T4aN2c	IVa	6,4	S	
8	JAO	58	M	13707621D	S	S	N	90	40,6	1,59	16,1	74,9	3,5	4,3	0	0	0	CO	T3N2b	IVa	7	S	S
9	WCA	50	M	13715893J	S	N	N	90	51,7	1,56	21,3	77,4	2	3,7	15	0	0	CO	T4aN3	IVb			
10	DBR	44	M	13715876B	S	N	N	90	51		22,2	79,8	1,9	4,4	0	0	0	O	T4aN3	IVb			
11	AMS	73	M	5352902D	S	N	S	90	65,5	1,665	23,6	78,2	1,7	4,3				CO	T3N1	III			
12	RESC	50	M	13719734K	S	S	N	90	39,2	1,53	16,7	58,4	1,2	4,5	0	0	0	O	T3N0	III			
13	SAA	52	M	13719727K	S	N	N	90	63,9	1,64	23,8	75,1	1,5	4	10	10	0	CO	T4aN2b	IVa	5	S	S
14	LVL	54	M	13721405J	N	S	S	90	61,6	1,685	21,7	71,3	3,5	3,7	0	0	0	CO	T4aN2c	IVa			
15	MFN	75	M	13723415H	N	N	N	90	41,6	1,67	14,9	73,3	1,4	2,8	0	0	0	CO	T2N3	IVb			
16	VLPM	55	F	13723455G	S	N	N	90	46,6	1,475	21,4	71,2	1,2	4,3	18	0	0	CO	T4aN1	IVa	8	S	
17	JAO	70	M	13726920H	N	S	N	90	55,7	1,51	24,4	68	1	4,4	0	0	0	CO	T3N0	III	15		
18	AL	59	M	13726951I	S	N	S	90	71,8	1,725	24,1	82,6	3,7	4,8				CO	T4aN2b	IVa	22,8	S	
19	ABL	58	M	13725364J	S	N	S	90	78	1,68	27,6		2,8	4,5	12	0	0	CO	T3N2c	IVa	44	S	
20	OS	50	M	13727959G	S	S	N	90	67,1	1,805	20,6	79,7	2,1	4,8				CO	T3N0	III			
21	SD	61	M	13730061K	S	N	S	90	77,1	1,72	26,1	86	1,4	4,5				CO	T4aN2b	IVa			
22	AJM	58	M	13716034J	S	S	S	90	90,1	1,67	32,3	70,8	3,1	4,2				CO	T2N2b	IVa			
23	RRG	65	M	13733664B	S	N	S	90	61,3	1,63	23,1	64,8	2,3	3,9	15	0	0	CO	T4aN2c	IVa	35	S	
24	ET	56	M	13724550C	S	S	N	90	84,3	1,72	28,5	76,2	2,2	3,9	18	0	0	CO	T4aN2b	IVa		S	
25	IF	64	M	13729836J	N	N	S	90	79,5	1,8	24,5	72,8	2,7	4,2	20	0	0	L	T4aN0	IVa	3,75		
26	EPCS	63	M	2264343H	S	S	N	90	59,5	1,62	22,7	76,8	1,3	3,5	0	0	0	L	T4aN0	IVa			
27	JBA	48	M	13737221B	N	N	N	90	53,8	1,62	20,5	82,3	2,2	3,8	15	0	0	H	T3N2c	IVa	4,8	S	
28	HAS	68	M	13738181E	S	S	S	70	48,5	1,62	18,5	57,5	1,5	4,2	10	0	0	CO	T3N0	III			
29	FCN	52	M	13730851D	S	N	N	90	61,7	1,745	20,3	86,1	2,4	4,8	10	0	8	L	T2N2b	IVa			

NOTA: LOC local do tumor primário
CO cavidade oral
H hipofaringe
L laringe
O orofaringe
PD primário desconhecido
TNM estadiamento TNM
EST estágio clínico
T tamanho tumoral (cm²)
L presença de linfonodos positivos
C presença de coalescência linfonodal

CASOS PÓS-TRATAMENTO SEM DOENÇA

N	NOME	ID	S	RGHC	TAB	ETI	CM	KFK	PESO	EST	IMC	MM	CTL	ALB	PPD	TRI	CAN	LOC	pTNM	EST	TTO
1	OA	43	M	13629216C	N	N	N	100	76,4	1,705	26,3	77,6	1,3	4,8	0	0	0	CO	pT1N2b	IVa	C/R/Q
2	AS	69	M	3330902I	N	N	N	100	73,1	1,575	29,5	68,3	2,1	4,5	0	0	0	L	pT2N0	II	C/R
3	AJ	49	M	88500325J	S	S	N	100	77,6	1,72	26,2	74,2	2,8	4,7	20	0	0	CO	pT1N0	I	C
4	JCS	58	M	13649676A	N	N	N	100	69,9	1,65	25,7	72,4	2,1	4,7	0	0	0	L	pT2N0	II	C
5	FAS	47	M	3339219D	N	N	S	90	77,7	1,73	26	73,9	1,4	4,2	10	0	0	CO	pT1N0	I	C
6	JL	67	M	2765206C	N	N	S	90	77	1,81	23,5	78,4	1,1	4,9	18	0	0	CO	pT1N0	I	C
7	DFS	68	M	2623248H	N	N	S	90	81	1,655	29,6	70,2	2,4	4,5				O	pT1N0	I	C
8	SRF	46	M	13473526B	N	S	N	90	63,2	1,73	21,1	76,9	0,7	4,9	0	0	0	L	pT4aN0	IVa	C/R
9	EAS	71	M	13622221G	N	N	S	90	72,8	1,695	25,3	69,2	1,5	5	8	0	0	H	pT3N2b	IVa	C/R/Q
10	MAS	59	F	13498129K	N	N	S	90	63,7	1,555	26,4	62,2	1,5	4,7	25	0	0	CO	pT4aN2b	IVa	C/R/Q
11	OMN	50	M	7017151D	N	N	N	80	62,8	1,73	21	76,4	1	4,9	10	0	0	L	pT4aN2c	IVa	C/R
12	GFS	71	M	3335239G	N	N	N	80	50	1,585	19,9	70,8	1,2	4,1	15	8	0	L	pT4aN2b	IVa	C/R/Q
13	GJS	40	M	13545223G	N	N	N	100	59	1,62	22,5	73,1	1,5	5,2	0	0	0	CO	pT2N2b	IVa	C/R
14	YO	72	M	3338110K	N	N	N	100	55,1	1,55	22,9	66,1	1,9	4,6	0	0	0	L	pT2N0	II	C
15	LAS	53	M	13446707B	N	N	S	90	60,7	1,635	22,7	78,6	0,9	4,8				L	pT4aN2b	IVa	C/R
16	EMR	57	M	13447306C	N	N	S	90	59,4	1,62	22,6	77,8	1	4,6	0	0	0	L	pT4aN0	IVa	C/R
17	EVS	38	M	13647840G	N	N	N	100	59,3	1,79	18,5	77,2	0,5	4,7	15	0	0	L	pT4aN2c	IVa	C/R/Q
18	AAC	51	M	44105948A	N	N	N	100	53,3	1,735	17,7	81,6	0,9	5	20	0	0	CO	pT2N1	III	C/R
19	JAO	67	M	13603417C	N	N	S	90	53,4	1,515	23,3	74,7	1	4,5	0	0	0	H	pT4aN2c	IVa	C/R/Q
20	MNS	64	F	2262524D	S	N	N	100	40,5	1,515	17,6	73,1	1,4	4,8	20	0	0	CO	pT4aN1	IVa	C/R
21	RB	61	M	13475675G	N	N	N	90	55,3	1,655	20,2	65,6	1,8	4,5	0	0	0	CO	pT4aN1	IVa	C/R/Q
22	NB	69	M	13491442B	N	N	N	100	67,1	1,665	24,2	71,1	1	4,4	0	0	0	PD	TXpN3	IVb	C/R
23	EPS	58	M	13567876I	N	N	S	90	71,3	1,65	26,2	69,6	1,4	4,5	0	0	0	CO	pT2N2c	IVa	C/R
24	LS	51	M	13599841F	N	N	N	100	58,1	1,685	20,5	80,6	1,9	4,5	0	0	0	L	pT1N0	I	C
25	RFN	52	M	88500026J	N	N	N	100	65,7	1,68	23,3	72,8	1,3	4,1	0	0	0	PD	TXpN3	IVb	C/R/Q
26	EBO	68	M	13607852D	N	N	S	90	72,2	1,75	23,6	83,2	2,3	4,1	0	0	0	L	pT1bN0	I	C
27	RVS	67	M	13585405A	N	N	S	90	65,6	1,59	25,9	68,9	1,8	4,4	0	0	0	CO	pT1N0	I	C
28	TA	71	M	2793193H	N	N	N	100	56,5	1,565	23,1	75,8	1,4	4,6	0	0	0	CO	pT1N0	I	C/R
29	JCS	74	M	13644516D	N	N	S	90	62	1,62	23,6	79,8	1,1	4,5	0	0	0	L	pT1bN0	I	C
30	N	62	F	3237249A	N	N	S	90	65,3	1,52	28,3	60,2	1,7	3,2	15	0	0	CO	pT1N0	I	C
31	JSC	63	M	13499982G	N	S	S	90	65,4	1,625	24,8	78,3	0,8	4,3	0	0	0	H	pT4aN0	IVa	C/R
32	EP	67	M	13577266H	N	N	S	90	76,3	1,705	26,2	70,1	1	4,2	0	0	0	L	pT4aN0	IVa	C/R/Q
33	JG	67	M	13622977B	N	N	N	100	69,7	1,72	23,6	76,2	1,6	4	0	0	0	L	pT1bN0	I	C
34	AR	71	M	2818763I	N	S	S	90	77,2	1,69	27	70,5	0,6	4,4	0	0	0	PD	TXpN1	III	C/R
35	ARA	64	F	13631216D	N	N	N	100	73,3	1,435	35,6	53,9						L	pT2N0	II	C
36	JIC	66	M	13579048J	N	N	S	90	79,1	1,66	28,7	67,6	2,7	4,3	15	0	0	CO	pT1N0	I	C
37	SOG	52	M	13637152C	N	N	N	100	70,5	1,7	24,4	68,2	2,9	4,2	15	0	0	CO	pT2N0	II	C
38	MLS	61	F	13559724D	N	N	N	100	85,4	1,67	30,6	62,8	1,1	3,9	0	0	0	N	T1N0	I	R
39	LS	67	M	4088448I	N	S	S	90	48	1,575	19,3	67,5	1,6	5,2	0	0	0	PD	TXpN2b	IVa	C/R
40	CF	60	M	13612133A	N	N	N	100	79,8	1,575	32,2	71,1	2,4	4,8	15	0	0	L	pT2N0	II	C
41	JFR	51	M	13612120G	S	N	N	90	58	1,705	20	84,7	1,4	4,6	8	0	0	L	pT2N2b	IVa	C/R/Q
42	NRS	57	M	13457557F	N	N	S	90	65,2	1,635	24,4	74,2	1,4	5,1	0	0	0	L	pT4aN0	IVa	C/R
43	GRDF	50	M	13696756J	S	N	N	90	64,2	1,7	22,2	77,9	0,8	4,8	0	0	0	O	pT2N1	III	C/R
44	AAL	46	F	13630329J	N	N	S	90	58,8	1,575	23,7	68,7	0,7	4,4	15	0	0	O	T4aN1	IVa	R/Q
45	MFL	67	M	13516374K	N	N	S	90	46	1,63	17,3	62,8	1,5	4,8	0	0	0	L	pT2N0	II	C/R

46	JTC	63	M	13450992G	N	N	S	90	83	1,63	31,2	68,4	2,2	4,8	25	0	0	CO	pT2N0	II	C
47	MBO	68	M	13483161E	S	N	N	100	70	169,5	24,4	74,9	1,5	4,2	0	0	0	L	T1aN0	I	R

NOTA: N nasofaringe
 TTO tratamento realizado
 C cirurgia
 R radioterapia
 Q quimioterapia

CASOS PÓS-TRATAMENTO COM DOENÇA

N	NOME	ID	S	RGHC	TAB	ETI	CM	KFK	PESO	EST	IMC	MM	CTL	ALB	PPD	TRI	CAN	LOC	TNM	EST	TTO	TNMr	ESTr	VOL
1	MSR	54	F	13642430G	N	N	N	80	37,1	1,61	14,3	76	0,6	3,7	0	0	0	CO	pT4aN0	IVa	C/R	T4aN0	IVa	
2	JVL	63	M	3326011H	N	N	N	90	70	1,68	24,8	70,7	1,2	4,4	0	0	0	CO	T4aN3	IVb	R/Q	T0N3	IVb	
3	ANS	63	F	13668583I	N	N	S	90	43,6	1,465	20,3	68,8	0,7	4	0	0	0	L	T4aN3	IVb	R/Q	T1N1	III	
4	MMN	55	M	13629430F	N	S	N	80	58,5	1,635	21,9	89,7	0,6	4,5	0	0	0	H	T4aN3	IVb	R/Q	T0N3	IVb	
5	VACF	54	M	13671844D	N	N	S	90	61,5	1,71	21	79,8	1	4,5	20	0	0	L	T4aN3	IVb	R/Q	T0N3	IVb	
6	MJ	68	M	13445025I	N	N	S	70	60,5	1,695	21,1	77,2	0,6	3,9	0	0	0	H	T2N3	IVb	R/Q	T0N3	IVb	
7	JPS	64	M	13452083B	N	N	S	90	50,2	1,585	19,9	64,3	1	3,3	0	0	0	H	T3N3	IVb	R/Q	T3N3	IVb	52,87
8	EAPL	58	M	13535227I	N	N	S	90	58,2	1,62	22,1	77,7	0,3	3,6	0	0	0	CO	pT2N2b	IVa	C/R/Q	T4aN3	IVb	19,47
9	FNA	59	F	2045181E	N	N	S	90	55,4	1,53	23,6	66,1	1,7	3,4	0	0	0	CO	pT2N0	II	C/R	T4aN0	IVa	84,36
10	LVS	49	F	44102803D	S	S	S	80	41,5	1,525	17,8	79,3	1,7	3,3	0	0	0	O	T3N1	III	R/Q	T4aN0	IVa	4,88
11	CRB	56	M	13632014I	N	N	S	80	52,2	1,695	18,1	58,2	1	4	0	0	0	CO	pT3N1	III	C/R/Q	T4aN3	IVb	87,05
12	MM	64	M	13589659I	N	N	S	80	46,6	1,62	17,7		1	3	0	0	0	L	pT4aN2b	IVa	C/R	T0N3	IVb	146,42
13	JGA	62	M	13586187D	N	N	S	90	60	1,69	21	70,8	0,8	2,9	0	0	0	CO	pT4aN0	IVa	C/R	T4aN0	IVa	81,57
14	JETB	55	M	13603941B	N	N	S	90	70,8	1,7	24,4	70,2	0,8	4,2	0	30	0	CO	pT4aN1	IVa	C/R	T4aN0	IVa	8,26
15	DLS	64	M	13622081H	N	N	S	90	63,3	1,67	22,6	71,2	0,7	3,7	0	0	0	L	pT4aN0	IVa	C/R/Q	T4aN0	IVa	5,63
16	SRG	51	M	13481478D	N	N	S	90	77	1,72	26	72,5	0,9	2,8	0	0	0	CO	pT3N0	III	C/R/Q	T4bN0	IVb	328,1
17	JTF	45	M	13645422D	N	N	S	90	51,9	1,82	15,6	82,5	0,9	3,3	20	0	0	O	pT4aN2a	IVa	C/R	T4aN2a	IVa	59,56
18	JIS	51	M	2359770D	N	N	S	90	52,9	1,67	18,9	67,5	1	2,4	0	0	0	CO	T4aN2a	IVa	R/Q	T4aN3	IVb	70,49
19	IR	54	M	13654805A	N	N	S	80	72,7	1,63	27,3	64,6	0,6	4,1	0	0	0	L	pT3N0	III	C/R	T4bN0	IVb	171,69
20	CB	64	M	13658387H	N	N	S	90	50,5	1,65	18,5	71,1	1	3,1	15	0	0	L	T3N1	III	R/Q	T4aN3	IVb	78,78
21	VS	33	M	13566763B	S	S	S	80	58,4	1,76	18,8	95,4	1,1	3,1	0	0	0	O	pT4aN0	IVa	C/R/Q	T4bN0	IVb	22,34
22	JL	67	M	3010149K	N	N	S	80	51,5	1,61	19,8	64,5	1,3	3,8	10	0	0	L	pT3N0	III	C/R/Q	T0N3	IVb	85,24
23	JFP	63	M	13620895A	N	N	S	90	45	1,725	15,1	72,7	0,6	3,4	0	0	0	O	pT1N0	I	C/R	T3N3	IVb	8,07
24	DSS	49	M	13665580E	N	N	S	70	54,8	1,71	18,7	74,6	0,5	3,2	0	0	0	O	pT3N2a	IVa	C/R/Q	T1N3	IVb	96,23
25	AG	67	M	13705943E	N	N	S	90	39,2	1,62	14,9	50,3	0,7	3,6	0	0	0	CO	pT2N2b	IVa	C/R	T4bN3	IVb	81,88
26	DAM	74	F	13499288G	N	N	S	90	38,2	1,46	17,9	63,6	0,5	4	0	0	0	CO	pT4aN2b	IVa	C/R	T4aN0	IVa	8,47
27	EOT	50	M	2739279J	N	N	S	90	47,1	1,69	16,4	80	0,7	4	18	0	0	O	T2N3	IVb	R/Q	T0N2b	IVa	13,23

NOTA: TNMr estadiamento TNM da recidiva
ESTr estádio da recidiva
VOL volume tumoral (cm³)

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chin D, Boyle GM, Porceddu S, Theile DR, Parsons PG, Coman WB. Head and Neck Cancer: past, present and future. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2006;6:1111-8.
2. *Cancer facts and figures - 2005*. American Cancer Society, Atlanta, Georgia, 2005.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. *Atlas de mortalidade por câncer no Brasil:1979-1999*; 25. Rio de Janeiro: INCA.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. *Estimativa 2006: Índice geral de câncer*; 39. Rio de Janeiro: INCA.
5. Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 1994;64:529-64.
6. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci.* 1893;105:487-511.
7. Woglom WH. Immunity to transplantable tumors. *Cancer Res.* 1929;4:129-38.
8. Burnet FM, Fenner F. eds. *The Production of Antibodies*. London: Macmillan; 1949.
9. Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet.* 1967;1:1171-4.
10. Thomas L. Discussion of cellular and humoral aspects of the hypersensitivity states. In: Lawrence, HS. *Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitivity*. New York: Hoeber-Harper;1959.529-32.
11. Flamand V, Sornasse T, Thielemans K, Demmonet C, Bakus M, Bazin H, Tieleman F, Leo O, Urbain J, Moser M. Murine dendritic cells pulsed in vitro with tumor antigen induce tumor resistance in vivo. *Eur J Immunol.* 1994;24:605-10.
12. Celluzzi CM, Mayordomo JL, Storkus WJ, Lotze MT, Falo LD Jr. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific CTL-mediated protective tumor immunity. *J Exp Med.* 1996;183:283-7.

13. Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:337-65.
14. Klein G, Sjogren HO, Klein E, Hellström KE. Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. *Cancer Res*. 1960;20:1561-72.
15. Whiteside TL. Immunobiology of head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24:95-105.
16. Hicklin DJ, Marincola FM, Ferrone S. HLA class I antigen downregulation in human cancers: T-cell immunotherapy revives an old story. *Mol Med Today*. 1999;5:178-86.
17. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression: a new approach to cancer therapy. *J Immunother*. 1997;20:165-77.
18. Walker PR, Saas P, Dietrich PY. Tumor expression of Fas ligand (CD95l) and the consequences. *Curr Opin Immunol*. 1998;10:564-72.
19. Garcia-Lora A, Algarra I, Collado A, Garrido F. Tumor immunology, vaccination and escape strategies. *Eur J Immunol*. 2003;30:177-83.
20. Cabrera T, Salinero J, Fernández MA, Garrido A, Esquivias J, Garrido F. High frequency of altered HLA class I phenotypes in laryngeal carcinomas. *Hum Immunol*. 2000;61:499-506.
21. Garcia-Lora A, Algarra I, Gaforio F, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Immunoselection by T lymphocytes generates repetitive MHC class I deficient metastatic tumor variants. *Int J Cancer*. 2001;91:109-19.
22. Califano J, van der Reit P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D. A genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res*. 1996;56:2488-92.
23. Campoli M, Chang C-C, Ferrone S. HLA class I antigen loss, tumor escape and immune selection. *Vaccine*. 2002;20:A40-5.
24. Catalona WJ, Chretien RB. Abnormalities of qualitative dinitrochlorobenzene sensitization in cancer patients: correlation with tumor stage and histology. *Cancer*. 1973;31:353-6.
25. Lichtenstein A, Zighelboim J, Dorey F, Broosman S, Fahey JL. Comparison of immuno derangements in patients with different malignancies. *Cancer*. 1980;45:2090-5.

26. Mickel RA, Kessler DJ, Taylor JMG, Lichtenstein A. Natural killer cell cytotoxicity in the perypheral blood, cervical lymph nodes, and tumor of head and neck patients. *Cancer Res.* 1988;48:5017-22.
27. Cortesina G, Sartoris A, DiFortunato V, Cavallo GP, Morra B, Bussi M, Beatrice F, Paggio E, Marcato P, Reudine S. Natural killer-mediated citotoxicity in patients with laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984;93:189-91.
28. Letessier EM, Sacchi M, Johnson JT, Herberman RB, Whiteside TL. The absent of lymphoid supressor cells in tumor-involved lymph nodes of patients with head and neck cancer. *Cell Immunol.* 1990;139:446-58.
29. Schantz SP, Shillitoe EJ, Brown B, Campbell B. Natural killer cell activity and head and neck cancer: a clinical assessment. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77:869-75.
30. Racz T, Sacks PG, Taylor DL, Schantz SP. Natural killer cells lysis of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:1322-8.
31. Schantz SP, Racz T, Ordonez NG, Terry N, Taylor DL, Bugis S, Sacks PG. Differential sensitivity of head and neck cancers to non-major histocompatibility-restricted killer cell activity. *J Surg Res.* 1990;48:154-64.
32. Andratschke M, Pauli C, Stein M, Chaubal S, Wollenberg B. MHC-class I antigen expression on micrometastases in bone marrow of patients with head and neck squamous cell cancer. *Anticancer Res.* 2003;23:1467-72.
33. Esteban F, Gonzalez-Molez MA, Ruiz-Avila I. Pathological malignancy grading and prognosis of head and neck cancer. *Med Oral.* 1998;3:148-62.
34. Esteban F, Ruiz-Cabello F, Concha A, Perez-Ayala M, Sanchez-Rozas JA, Garrido F. HLA-DR expression is associated with excellent prognosis in squamous cell carcinoma of the larynx. *Clin Exp Metastasis.* 1990;8:319-28.
35. Reichert TE, Day R, Wagner EM, Whiteside TL. Absent or low expression of the zeta chain in the cells at the tumor site correlates with poor survival in patients with oral carcinoma. *Cancer Res.* 1998;58:5344-7.
36. Hoffmann TK, Dworacki G, Meidenbauer N, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clin*

Cancer Res. 2002;8:2553-62.

37. Saito T, Kuss I, Dworacki G, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. Spontaneous ex vivo apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 1999;5:1263-73.
38. Kuss I, Donnenberg A, Gooding W, Whiteside TL. Effector CD8+CD45RO-CD27-T cells have signaling defects in patients with head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2003;88:223-30.
39. Kuss I, Hathaway B, Ferris RL, Gooding W, Whiteside TL. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3755-62.
40. Kim J-W, Tsukishiro T, Johnson JT, Whiteside TL. Expression of pro- and anti-apoptotic proteins in circulating CD8+ T cells of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Clin Cancer Res.* 2004;10:5101-10.
41. Veltri RW, Rodman S, Maxim PE, Baseler MW, Sprinkle PM. Immune complexes, serum proteins, cell-mediated immunity, and immune regulation in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer.* 1986;57:2295-308.
42. Van den Brande P, Ceuppens JL, Demedts M. The effect of age on cell-mediated immunity to tuberculin: a study on in vivo and in vitro tuberculin reactivity. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2002;57:237-41.
43. Good RA, Fernandez F, West A. Nutrition immunity and cancer - a review: Part 1. Influence of protein-calorie malnutrition and zinc deficiency on immunity. *Clin Bull.* 1979;9:3-12.
44. Schloen LH, Fernandez G, Garafolo I. Nutrition, immunity and cancer – a review: Part 2. Zinc, immune function and cancer. *Clin Bull.* 1979;63-75.
45. Hadden JW. The immunopharmacology of head and neck cancer: an update. *Int J Immunopharmacol.* 1979;11/12:629-44.
46. Brookes GB, Clifford P. Nutritional status and general immune competence in patients with head and neck cancer. *J R Soc Med.* 1981;74:132-9.
47. Barrera JL, Verastegui E, Menese A, Zinser J, de la Garza J, Hadden JW. Combination immunotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase 2 trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:345-51.

48. Lundy J, Raaf JH, Deakins S, Wanebo HJ, Jacobs DA, Lee T, Jacobowitz D, Spear C, Oettgen HF. The acute and chronic effect of alcohol on the immune system. *Surg Gynecol Obst.* 1975;141:212-8.
49. Cole JH, Humphrey L. Need for immunologic stimulators during immunosuppression produced by major cancer surgery. *Ann Surg.* 1985;9-20.
50. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery.* 1975;78:363-9.
51. Park SK, Brody JI, Wallace HA, Blakemore WS. Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet.* 1971;1:53-6.
52. Roth JA, Golut SH, Guin EA, Eilber FR, Morton DL. Effects of operation on immune response in cancer patients. Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. *Surgery.* 1976;79:46-52.
53. Romsdahl MM, Nishioka K, Babcock GF, Goepfert H. The effect of surgery on natural killer cell activity in head and neck cancer patients: in vitro reversal of a postoperatively suppressed immunosurveillance system. *Laryngoscope.* 1985;95:588-94.
54. Darbinian JA, Coulston AM. Impact of radiation therapy on the nutrition status of the cancer patient: acute and chronic complications. In: Bloch, AS. *Nutrition management of the cancer patient.* Maryland: Aspen Publications;1990.192-7.
55. Ehrke MJ, Mihich E. In: Hadden, JW, Szentivanyi, A. *Immunopharmacological reviews.* 1996.vol II.103-24.
56. Oliver RT, Nouri AM. T-cell immune response to cancer in humans and its relevance for immunodiagnosis and therapy. *Cancer Surv.* 1991;13:173-204.
57. Hadden JW. The immunology of head and neck cancer: prospects for immunotherapy. *Clin Immunother.* 1995;3:362-85.
58. Whiteside T. Immunobiology and immunotherapy of head and neck cancer. *Curr Oncol Rep.* 2001;3:46-55.
59. Cabrera T, Ruiz-Cabiello F, Garrido F. Biological implications of HLA-DR expression in tumors. *Scand J Immunol.* 1995;41:398-406.
60. Wang RF, Rosenberg SA. Human tumor antigens for cancer vaccine development. *Immunol Rev.* 1999;170:85-100.

61. Richtsmeier WJ. Immunology of head and neck cancer. *Bull Am Coll Surg.* 1997;82:32-53.
62. Chretien PB, Twoney PL, Trahan EE. Quantitative DNCB contact sensitivity in preoperative and cured cancer patients. *NCI Monogr.* 1973;39:263-6.
63. Vasenwala SM, Aziz M, Rattan A, Ahmad KN. Immunological status of patients in carcinoma head and neck. *Indian J Cancer.* 1989;26:137-44.
64. Katz AE. Update on immunology of head and neck cancer. *Med Clin North America.* 1993;77:625-31.
65. Newbill ET, Johns ME. Immunology of head and neck cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1983;19:1-25.
66. Wiebke EA, Rosenberg SA, Lotze MT. Acute immunological effects of interleukin-2 therapy in cancer patients: decreased delayed type hypersensitivity response and decreased proliferative response to soluble antigens. *J Clin Oncol.* 1988;6:1440-9.
67. Frew AT, Kay B. The relation between the infiltrating CD4+ lymphocytes, activated eosinophiles, and the magnitude of the allergen-induced late phase cutaneous reaction in man. *J Immunol.* 1988;141:4158-64.
68. Fujieda S, Saito H, Hoshino T. Responses of killer cells in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247:176-81.
69. Vinzenz K, Porder H, Mateijka M, Neuhold N, Watzek G, Micksche M. Modulation of NK activity in regional lymph nodes by preoperative immunotherapy with OK-432 in patients with cancer of oral cavity. *Cancer Detect Prev.* 1987;1:463-75.
70. Eilber RR, Morton DL, Ketcham AS. Immunologic abnormalities in head and neck cancer. *Am J Surg.* 1974;128:534-8.
71. Maisel R, Ogura J. DNCB skin sensitization and peripheral lymphocyte count: predictors of survival in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85:517-22.
72. Hilal EY, Wanebo JH, Pinsky CM, Middleman P, Strong EW, Oettgen HF. Immunologic evaluation and prognosis in patients with head and neck cancer. *Am J Surg.* 1977;134:468-73.
73. Stefani S, Kerman R, Abbati J. Serial studies of immunocompetence in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Am J Roentgenol Radium, Ther Nucl Med.* 1976;126:880-6..

74. Gilbert HA, Kagan AR, Miles J, Flores L, Nussbaum H, Rao AR, Chan P. The usefulness of pretreatment DNCB in 85 patients with squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. *J Surg Oncol.* 1978;10:73-7.
75. Hadden JW. Immunodeficiency and cancer: prospects for correlation. *Immunopharmacology.* 2003;3:1061-71.
76. Burke D. Of postulates and peccadilloes: Robert Koch and vaccine (tuberculin) therapy for tuberculosis. *Vaccine.* 1993;11:795-804.
77. Parish HJ. Koch and immunization against tuberculosis. In: *A history of immunization.* Edinburgh: E&S Livingstone;1965.92-107.
78. Stenger S, Modlin RL. T-cell mediated immunity to *Mycobacterium tuberculosis.* *Curr Opin Microbiol.* 1999;2:89-93.
79. von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood. *JAMA.* 1909;52:675-8.
80. Bothamley GH, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity: 1891-1991. *Tubercle.* 1991;72:7-11.
81. Freire DN. Tuberculose. *Doenças Transmissíveis.* São Paulo:Sarvier;1991.845-69.
82. Seibert FB, Glen JT. Tuberculin purified protein derivate: preparation and analyses of a large quantity for standard. *Am Rev Tuberc.* 1941;44:9-24.
83. A statement by the committee on diagnostic skin testing. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:460-1.
84. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis.* 2002;34:365-70.
85. Guld J, Bentzon MW, Bleicker MA, Griep WA, Mannusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of purified tuberculin (PPD) intended for international use. *Bull World Health Organ.* 1958;19:845-51.
86. World Health Organization. *The WHO standard tuberculin test.* Geneva:WHO/TB/Technical Guide/3, 1963.
87. Arnadottir T, Rieder HL, Treburg A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tubercle Lung Dis.* 1996;77:1-19.

88. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376-95.
89. Finkelstein L, Hopkins ML. TB or not TB? How to interpret a skin test. *Am J Nurs*. 1996;96:12-3.
90. Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Comparing the adrenaline-Pirquet test with international PPD tuberculin tests. *Respir Med*. 2001;95:205-11.
91. Howard TP, Solomon DA. Reading the tuberculin skin test. Who, when and how? *Arch Intern Med*. 1988;148:2457-9.
92. Singh D, Sutton C, Woodcock A. Tuberculin test measurement: variability due to the time of reading. *Chest*. 2002;122:1299-301.
93. Sokal JE. Measurement of delayed skin test responses. *N Engl J Med*. 1975;293:501-2.
94. Jordan TJ, Sunderam G, Thomas L, Reichman LB. Tuberculin reaction size measurement by the pen method compared to traditional palpation. *Chest*. 1987;92:234-6.
95. Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J, Esdaile JM, Vinceneux P. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med*. 1997;126:210-4.
96. Bouros D, Maltezas G, Tzanakis N, Tzortzaki E, Siafakas N. The role of inexperience in measuring tuberculin skin reaction (Mantoux test) by the pen or palpation technique. *Respir Med*. 1992;86:219-23.
97. Ozuah PO, Burton W, Lerro KA, Rosenstock J, Mulvihill M. Assessing the validity of tuberculin skin test readings by trained professionals and patients. *Chest*. 1999;116:104-6.
98. Navin JA, Kaplan JE, Desilvio EL. Self-reading of PPD skin tests. *J Am Coll Health*. 1994;43:37-8.
96. Colp C, Goldfarb A, Wei I, Graney J. Patient's self-interpretation of tuberculin skin tests. *Chest*. 1996;110:1275-7.
100. Chaperas S, MacVandiviere H, Melvin I, Koch G, Becker C. Tuberculin test variability with the Mantoux procedure. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:175-7.

101. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1419-22.
102. Froeschle JE, Ruben FL, Bloh AM. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. *Clin Infect Dis*. 2002;34:E12-3.
103. Tukey JW, Dufour EH, Seibert F. Lack of sensitivity following repeated skin tests with standard tuberculin (PPD-S). *Am Rev Tuberc*. 1950;62:7-86.
104. John TJ. Interpretation of Mantoux test. *Indian Pediatr*. 1998;35:582-4.
105. Morrow R, Fanta J, Kerlen S. Tuberculosis screening and anergy in a homeless population. *J Am Board Fam Pract*. 1997;10:1-5.
106. Squier CL, Goetz AM, Wagener MM, Muder RR. The anergy panel: an ineffective tool to validate tuberculin skin testing. *Am J Infect Control*. 2004;32:243-5.
107. Lao LY, De Guia T. Tuberculin skin testing: determinants and reaction. *Respirology*. 1999;4:311-7.
108. Menzies R. Effect of bacillus Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:621-5.
109. Menzies D. What does tuberculin reactivity after Bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis*. 2000;31:S71-4.
110. Johnson H, Lee B, Doherty E, Kelly E, McDonnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuber Lung Dis*. 1995;76:122-5.
111. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J*. 1994;308:945-8.
112. Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PM, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. 1997;19:419-25.
113. Halsted Ch H. Malnutrition and nutritional assessment. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, pp. 455-61 [E Braunwald, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, and JL Jameson, editors]. New York, NY: McGraw-Hill Inc., 2001.
114. Cederholm T, Hellstrom K. Nutritional status in recently hospitalized and free-living elderly subjects. *Gerontology*. 1992;38:105-10.

115. Manson A, Shea S. Malnutrition in elderly ambulatory medical patients. *Am J Public Health*. 1991;81:1195-7.
116. Edington J, Kon P, Martyn CN. Prevalence of malnutrition in patients in general practice. *Clin Nutr*. 1996;15:60-3.
117. Symreng T, Anderberg B, Kågedal B, Schildt AB, Sjö Dahl R. Nutritional assessment and clinical course in 112 elective surgical patients. *Acta Chir Scand*. 1983;149:657-62.
118. Kern K, Norton J. Cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12:286-95.
119. Reuben DB, Greendale GA, Harrison GG. Nutrition screening in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1954;3:415-20.
120. Rosenthal RA. Nutritional concerns in the older surgical patient. *J Am Coll Surg*. 2004;199:785-91.
121. Roe DA. Nutritional concerns in the alcoholic. *J Am Diet Assoc*. 1981;78:17-21.
122. Forman MR, Trowbridge FL, Gentry EM, Marks JS, Hogelin GC. Overweight adults in the United States: the behavioral risk factors surveys. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:410.
123. Hensrud DD. Nutrition screening and assessment. *Med Clin North America*. 1999;83:1525-46.
124. Eastham R, Mason J, Jennings B, Belew P, Maguda T. T-cell rosette test in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol*. 1976;102:171-5.
125. Goldsher M, Eliacher I, Mekori T, Robinson E. Cellular immunity in patients with laryngeal cancer developing additional primary malignant tumors. *Ann Otolaryngol*. 1979;88:311-5.
126. Mason J, Kitchens G, Eastham J, Jennings B. T-lymphocytes and survival of head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol*. 1977;103:223-7.
127. Villa ML, Ferrario E, Berbamasco E, Bozzetti F, Cozzaglio L, Clerici E. Reduced natural killer cell activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. *Br J Cancer*. 1991;63:1010-4.

128. Bistrian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr.* 1975;28:1148-55.
129. Neumann CG, Lawer GJ, Stiehm ER, Swendseid ME, Newton C, Herbert J, Ammann AJ, Jacob M. Immunologic responses in malnourished children. *Am J Clin Nutr.* 1975;28:89-104.
130. Shirai R, Kadota J, Iida K, Kawakami K, Abe K, Yoshinaga M, Iwashita T, Matsubara Y, Oka M, Kohno S. Immunological competence and nutritional status in patients with lung cancer. *Lung.* 1998;176:363-70.
131. Dias MCG. Câncer. In: Cuppari, L. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto*. São Paulo:Manole;2005.243-56.
132. Picker H, Bichler E. Nutritional and immunological investigations in head and neck cancer patients before and after therapy. *Arch Otorhinolaryngol.* 1985;242:149-53.
133. Jensen TJ, Dudrick SJ. Implementation of a multidisciplinary nutrition assessment program. *J Am Diet Assoc.* 1981;79:258-66.
134. Blackburn G, Thornton P. Nutritional assessment of the hospitalised patient. *Med Clin North America.* 1979;63:1103–15.
135. Collins JP, McCarthy ID, Hill GL. Assessment of protein nutrition in surgical patients: the value of anthropometrics. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:1527–30.
136. Forse RA, Shizgal HM. The assessment of malnutrition. *Surgery.* 1980;88:17–24.
137. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J, Langer B, Jeejeebhoy, KN. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med.* 1982;306:969–72,.
138. Livingstone MBE. Assessment of food intakes: are we measuring what people eat? *Br J Biomed Sci.* 1995;52:58–67.
139. French Speaking Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Perioperative artificial nutrition in elective adult surgery. *Clin Nutr.* 1996;15:223–9.
140. Jeejeebhoy NK, Detsky AS, Barker JP. Assessment of nutritional status. *J Parent Enteral Nutr.* 1990;14:193-6.

141. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albarede JL. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15:116-22.
142. Charney P. Nutritional assessment in the 1990s: where are we now? *Nutr Clin Pract*. 1995;10:131-9.
143. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization expert committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:650-8.
144. Lansey S, Waslien C, Mulvihill M, Fillit H. The role of anthropometry in the assessment of malnutrition in the hospitalized frail elderly. *Gerontology*. 1993;39:346-53.
145. Thuluvath PJ, Triger DR. How valid are or reference standards of nutrition? *Nutrition*. 1995;6:731-3.
146. Boosalis MG, Ott L, Levine AS, Slag MF, Morley JE, Young B, McClain CJ. Relationship of visceral protein to nutritional status in chronic and acute stress. *Crit Care Med*. 1989;17:741-7.
147. Symreng T. Arm anthropometry is a large reference population and in surgical patients. *Clin Nutr*. 1982;1:211-9.
148. Christensson L, Unosson M, Ek AC. Evaluation of nutritional assessment techniques in elderly people newly admitted to municipal care. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:810-8.
149. Hornby ST, Nunes QM, Hillman TE, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ, Allison SP, Lobo DN. Relationships between structural and functional measures of nutritional status in a normally nourished population. *Clin Nutr*. 2005;24:421-6.
150. Edington J, Boorman J, Durrant ER. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. *Clin Nutr*. 2000;19:191-5.
151. Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN Jr, Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:26-9.
152. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson N Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:489S-97S.

153. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:199-209.
154. Klein S. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology.* 1990; 99:1845-6.
155. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, MacLean LD. Delayed Hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg.* 1977;186:241-50.
156. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM, Engler P, Slocum B, Fletcher HS. Instant nutritional assessment. *J Parent Enteral Nutr.* 1979;3:157-9.
157. Kielmann AA, Uberoi IS, Chandra RK, Mehra VL. The effect of nutritional status on immune capacity and immune responses in preschool children in a rural community in India. *Bull World Health Organ.* 1976;54:477-83.
158. Union Internationale Contre le Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 6th ed. John Wiley & Sons, INC., Publication;2002.