Simone Brasil Santos

**O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite
em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas
superiores submetidos a radioterapia, concomitantemente ou
não com quimioterapia**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia
Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Simone Brasil

O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas superiores submetidos a radioterapia, concomitantemente ou não com quimioterapia / Simone Brasil Santos. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Oncologia.

Orientador: André Lopes Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias de cabeça e pescoço 2.Mucosite 3.Radioterapia 4.Prevenção 5.Quimioprevenção 6.Nutrição 7.Vitamina E 8.Selênio

USP/FM/SBD-455/09

Simone Brasil Santos

**O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite
em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas
superiores submetidos a radioterapia, concomitantemente ou
não com quimioterapia**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia
Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

São Paulo

2009

DEDICATÓRIA

Para minha amiga Érica e tia Antônia, por seu apoio em todos os momentos e pela ajuda essencial na redação desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Renato e Dionísia, por seu constante apoio e pelo grande amor de sempre.

Ao Prof. Dr. André Lopes Carvalho, pela paciência, dedicação, experiência e pela excelência de seu trabalho como orientador.

À Addah Regina Silva Freire, pela grande oportunidade que me proporcionou por seus lindos ensinamentos e exemplos de um trabalho digno.

Aos Pacientes, pois essa pesquisa não aconteceria sem eles, e mesmo com muito sofrimento e dor se dispuseram a colaborar.

À Elizângela e Rosi, por atenderem sempre aos meus pedidos de urgência com toda a dedicação, gentileza, simpatia e profissionalismo.

À Carla e Simone, da Sempervivium, pelas cápsulas de suplementos.

A todos os amigos do Projeto de Câncer de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Odontologia da UFMG, pelo grande companheirismo e paixão por uma causa nobre.

À Faculdade de Medicina de São Paulo, especialmente ao Departamento de Oncologia, pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos.

Aos colegas de mestrado Silvia, Ricardo, Carolina, pelos momentos de descontração, estudos e troca de experiências que compartilhamos em São Paulo.

Aos amigos Sumatra, Tarso e agregado, membros da equipe C, pelos momentos de diversão e muito estudo.

À Carol e Leopoldo; por me acolher em sua casa e por sua eterna amizade. Me escutaram e me acalmaram nos momentos de ansiedade.

À Keka e Rodrigo, por me abrirem a porta de sua casa e me tratarem com muito carinho.

Ao Rafa, Cida e Carla, pelas tardes e noites de estudos e por me acolherem em São Paulo.

À Laila e Isabela, grandes nutricionistas, pelo companheirismo e dedicação a este lindo projeto.

Às Camilas, lindas estagiárias, que me dispensaram muita dedicação e atenção.

À Marcelle, por sua experiência e amizade.

À Ângela, pela grande ajuda na redação da minha dissertação e Renata pela grande ajuda no momento de sufoco.

À Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP em especial a Sueli e Marinalva pela elaboração da ficha catalográfica.

À CAPES E FAPESP, pela concessão da bolsa de estudo.

Normatização adotada

Esta dissertação foi elaborada segundo as normas contidas no *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias* elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena, 2ª edição, Serviço de Biblioteca e Documentação, 2005, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina.

As Referências bibliográficas foram adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Os títulos dos periódicos estão de acordo com os critérios utilizados na Lista de Publicações incluídas no Índice Médico (*List of Journals Indexed in Index Medicus*).

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Câncer de cabeça e pescoço.....	2
1.2 Radioterapia.....	2
1.2.1 Radioterapia na Região da Cabeça e Pescoço	4
1.2.2 Quimioterapia.....	6
1.3 Mucosite.....	7
1.3.1 Radicais livres.....	8
1.3.2 Antioxidantes	10
1.3.3 Fisiopatologia da mucosite.....	10
1.3.4 Complicações e avaliação clínica da mucosite	12
1.4 Terapia nutricional em oncologia	15
1.4.1 Terapia nutricional do câncer e antioxidantes.....	17

1.4.2 Vitamina E.....	18
1.4.2.1 Mecanismos de ação da vitamina E	20
1.4.3 Selênio	22
1.4.3.1 Mecanismos de ação do selênio.....	23
1.5 Projeto de atendimento odontológico a pacientes com câncer de cabeça e pescoço	25
2. OBJETIVO.....	28
2.1 Objetivo geral.....	29
3. PACIENTES E MÉTODOS	30
3.1 Pacientes	31
3.2 Métodos	33
3.2.1 Delineamento experimental	33
3.2.2 Suplementação	35
3.2.3 Avaliações do serviço de nutrição.....	37
3.2.4 Avaliação odontológica	38
3.2.5 Tratamento radioterápico e quimioterápico.....	39
3.2.6 Coleta e montagem do banco de dados	40
3.2.7 Análise estatística	40
3.2.8 Avaliação descritiva da amostra	41
3.2.9 Considerações éticas.....	48
4. RESULTADOS	49
5. DISCUSSÃO.....	54
6. CONCLUSÕES.....	66

7. ANEXOS.....	68
ANEXO A.....	69
ANEXO B.....	71
ANEXO C.....	74
ANEXO D.....	76
ANEXO E.....	77
ANEXO F.....	79
ANEXO G.....	81
8. REFERÊNCIAS	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg	micrograma
As	Arsênio
CGy	Centigreys
Gy	Grey
CONEP	Comitê Nacional de Ética
Cd	Cádmio
DEPE	Departamento de Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas – UFMG
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EC	Estadiamento Clínico
FMUsp	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
G4	Grau 4
GM-CSE	Imunoglobulina intramuscular polivalente
GR	Glutathione redutase
GSH	Glutathione peroxidase
HCFMusp	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Hg	Mercúrio
IMC	Índice de Massa Corporal
IMRT	Intensity Modulated. Radiation. Therapy
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IRA	Insuficiência renal aguda
Mg	Miligrama
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
NCI-CTC	National Cancer Institute
NOS	Cicloxygenase e xantina oxidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
Ong	Organização não governamental
PTX	Pentoxifilina
QT	Quimioterapia
ROS	Espécies reativas de Oxigênio
RT	Radioterapia
SUS	Sistema Único de Saúde
Sn	Estanho
Th1	Células T CD4 ⁺ secretoras do padrão 1 de citocinas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modelo fisiopatológico da mucosite em cinco fases, do surgimento da doença à recuperação do tecido.....	12
Figura 2- Reações de oxirredução do alfatocoferol, presente nas membranas celulares.	21
Figura 3 – Interconversão de glutathiona em suas formas reduzida (GSH) e oxidada (GSSG).....	25
Figura 4- Figura ilustrativa da estratificação segundo peso corporal.	35
Figura 5. Correlação entre suplementação e aparecimento da mucosite	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais espécies reativas de oxigênio	9
Quadro 2 - Evidências na prevenção da mucosite.....	14
Quadro 3 - Estratificação dos grupos de estudo.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratificação da amostra segundo planejamento terapêutico e índice de Massa Corporal - IMC	42
Tabela 2 – Distribuição amostral dos grupos selênio e vitamina E, segundo sexo, etnia e faixa etária	43
Tabela 3 - Distribuição amostral dos grupos selênio e vitamina E segundo características clínicas	44
Tabela 4 - Distribuição amostral dos grupos selênio e vitamina E segundo tratamento radioterápico e/ou quimioterápico	45
Tabela 5 - Análise descritiva dos pacientes dos grupos selênio e vitamina E segundo variáveis quantitativas	47
Tabela 6 - Avaliação da perda de peso entre os pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E após o primeiro mês de suplementação concomitante com o tratamento oncológico	50
Tabela 7 - Avaliação da perda ponderal em pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E após o segundo mês de suplementação concomitante com o tratamento oncológico	51
Tabela 8 - Avaliação da presença de mucosite em pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E entre dois e três meses de suplementação concomitante com o tratamento oncológico	51
Tabela 9 – Avaliação do grau de mucosite apresentado pelos pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E entre dois e três meses de suplementação concomitante com o tratamento oncológico	52

RESUMO

Santos, S. B. *O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas superiores submetidos a radioterapia concomitantemente ou não com quimioterapia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 90p.

A utilização da radioterapia e da quimioterapia em maior escala no tratamento do câncer de cabeça e pescoço tem elevado a incidência de efeitos colaterais, em especial da mucosite bucal. O presente estudo estabeleceu como objetivo a avaliação do efeito da suplementação da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite causada pela radioterapia e/ou quimioterapia em pacientes com neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores. Como metodologia, decidiu-se por um ensaio clínico III, randomizado, duplo cego, realizado no Serviço de Oncologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. A amostra foi constituída por 95 pacientes portadores de câncer nas vias aerodigestivas superiores, com indicação de radioterapia, sendo 78 (82,1%) do gênero masculino e 17 (17,9%) do gênero feminino, com média de idade de $54 \pm 13,4$ anos, variando entre 20 e 85 anos. O mineral selênio e a vitamina E foram classificados como grupo A e grupo B, respectivamente. Do primeiro dia da sessão de radioterapia até uma semana após o término da radioterapia, os pacientes tomaram uma cápsula por dia do suplemento. A mucosite foi avaliada semanalmente pelos cirurgiões dentistas do próprio serviço. Foram coletados dados de 115 pacientes. Como 20 deles foram excluídos, analisaram-se os resultados de apenas 95 indivíduos. Durante as dez semanas de acompanhamento desses pacientes, a avaliação da presença de mucosite foi realizada semanalmente. Do total de pacientes analisados, 88,2% desenvolveram mucosite (41 pacientes do grupo selênio e 41 pacientes do grupo vitamina E) decorrente do tratamento radioterápico realizado concomitantemente ou não com a quimioterapia. Na avaliação dos efeitos da suplementação nos diferentes graus de mucosite, observou-se que a maioria dos indivíduos se enquadrava na classificação grau II (alimentando-se normalmente, mas com dor). Independentemente do grau de mucosite, não foram encontradas diferenças entre os grupos suplementados ($p=0,559$). Em um período prévio a este trabalho, observou-se em pacientes avaliados semanalmente no mesmo ambulatório frequência de mucosite de 93% (noventa e três), dos quais 10,3% (dez) classificaram-se entre grau 0 e grau 1; 72,5% (setenta e dois) grau 2 e 17,2% (dezessete) entre grau 3 e grau 4. Esses resultados sugerem que a suplementação com 100 μg de selênio ou de 400 mg de vitamina E não foi eficiente na prevenção da mucosite. Como conclusão, este estudo demonstra que a frequência de mucosite decorrente de tratamento radioterápico, com ou sem quimioterapia, é alta (88,2%) e que a suplementação do mineral selênio não

é diferente da vitamina E na prevenção, intensidade ou retardo do aparecimento dessa enfermidade.

Descritores: 1. Neoplasias de Cabeça e Pescoço 2. Mucosite 3. Radioterapia 4. Prevenção 5. Quimioprevenção 6. Nutrição 7. Vitamina E 8. Selênio

SUMMARY

Santos, SB. *The Effect of the Vitamin E and Selenium in the Mucositis Prevention in Patients With Upper Aero-digestive Ducts' Malign Tumors Submitted to Radiotherapy Concomitant or Not with Chemotherapy*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 90p.

The increase of radiotherapy and chemotherapy intensity in the treatment of head and neck cancer has raised the incidence of side effects, specially of mouth mucositis. To evaluate the effect of the vitamin E and selenium supplementation in the prevention of the mucositis caused by the radiotherapy and/or chemotherapy in patients with upper aerodigestive ducts' malign tumors. This study referred to at the Oncology Service of the UFMG's Oncology College. The sample has been constituted by patients with head and neck cancer and radiotherapy. 95 individuals were included, 78 (82,1%) male and 17 (17,9%) female, with a mean of age of 54+- 13,4, varying between 18 and 82 years old. The Selenium mineral and the Vitamin E were classified as Group A and B, respectively. The patients took one supplement capsule a day. The treatment started in the day of the radiotherapy session and ended one week after the radiotherapy . The mucositis was evaluated weekly by the service's dentist surgeries. Data from 115 patients were collected. However, 20 patients were excluded from the study, therefore, 95 patients were analyzed. During the 10 weeks of patient follow-up, the mucositis presence evaluation was made weekly. We observed that 41 patients developed mucositis during the radiotherapy treatment with or without chemotherapy, in both selenium and vitamin E groups. By evaluating the supplementation effects in the different levels of mucositis, it was observed that the great majority of individuals can be put in the level II classification (feed themselves normally, but with pain). Regardless the mucositis level, we have not found differences between the supplemented groups ($p=0,559$). In a period prior to this work, we observed in patients evaluated in the same clinic on a weekly frequency of mucositis 93% (ninety-three), of which 10.3% (ten) rated between grade 0 and grade 1, 72 , 5% (seventy two) grade 2 and 17.2%. (seventeen) of grade 3 and grade 4. We can suggest, therefore, that the supplementation with 10 μ g of selenium or 400mg of vitamin E have not been efficient in the mucositis prevention. In conclusion, this study has shown that the Selenium mineral and the Vitamin E supplementation did not prevent or retard the mucositis appearance.

Descriptors: 1. Head and Neck Neoplasms 2. Mucositis 3. Radiotherapy 4. Prevention 5. Chemotherapy 6. Nutrition 7. Vitamin E 8. Selenium.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de cabeça e pescoço

O foco do nosso estudo são os cânceres das vias aerodigestivas superiores (cavidade oral, faringe e laringe), que representam uma significativa causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo (Parkin et al., 2005).

Uma característica importante dos cânceres das vias aerodigestivas superiores é sua maior prevalência e incidência entre homens do que entre mulheres. No Brasil, a estimativa de incidência de câncer da cavidade oral para o ano de 2008 foi de 10.380 casos para o gênero masculino *versus* 3.780 para o feminino. Só em São Paulo, foram estimados 4.510 novos casos para ambos os gêneros (INCA, 2008).

Dependendo do local, da extensão do tumor primário e do *status* dos linfonodos cervicais, o tratamento do câncer de cabeça e pescoço pode ser baseado em cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Atualmente existe uma tendência para combinação dessas técnicas, principalmente nos casos de estágio avançado da doença. Sendo neste caso a radioterapia uma das modalidades mais utilizadas, seja como tratamento adjuvante à cirurgia ou combinado com a quimioterapia nos protocolos de preservação de órgãos.

1.2 Radioterapia

Segundo Murad e Katz (1996), a radioterapia pode ser definida como uma modalidade de tratamento para tumores malignos cujo agente

terapêutico é a radiação ionizante, ou seja, aquela que promove ionização no meio em que incide, tornando-o eletricamente instável.

As radiações ionizantes empregadas na radioterapia são divididas em corpusculares (elétrons, prótons e nêutrons), e eletromagnéticas (fótons), sendo esta última a mais empregada na prática clínica. As radiações eletromagnéticas são representadas, principalmente, pelos raios X e raios gama (Murad; Katz, 1996).

As radiações ionizantes agem sobre o ácido desoxirribonucleico (DNA), presente no núcleo da célula, acarretando a morte ou a perda de capacidade reprodutiva da própria célula. Como o DNA se duplica durante o processo de mitose celular e células com neoplasia maligna têm alta atividade mitótica, o que significa maior concentração de DNA, essas células são, portanto, mais susceptíveis a tratamento radioterápico.

A radiação age direta ou indiretamente na estrutura do DNA. No primeiro caso, incide sobre a molécula de DNA, clivando-a, o que impede sua duplicação. No segundo, incide sobre as moléculas de água intracelulares, dissociando-as em íons H^+ e OH^- ; os íons OH^- reagem com as bases nitrogenadas do DNA, o que também interfere no processo de duplicação celular. Novaes (1998) ressalta, porém, que a capacidade de multiplicação do DNA varia de acordo com o tipo de célula.

A radioterapia pode ser feita por hiperfracionamento, ou seja, com aplicação de pequenas doses duas vezes ao dia, ou por fracionamento acelerado, com aplicação de uma dose maior uma vez ao dia (Forastiere et al., 2001).

1.2.1 Radioterapia na Região da Cabeça e Pescoço

O objetivo da RT no câncer das vias aerodigestivas superiores é manter o controle locorregional e minimizar as complicações. Tumores T1 e T2 podem ser curados por RT isolada. Sendo assim, pode-se evitar uma cirurgia e os riscos associados. Em tumores T3 e T4, mesmo com margens cirúrgicas livres, o tratamento indicado seria cirurgia e radioterapia, pelo fato de um alto índice de recidiva locorregional. E também se pode associar a RT com a QT. A QT atua nesse caso como um radiosensibilizador.

Seu emprego pode ter finalidade curativa ou paliativa.

A radioterapia curativa é usada no tratamento dos tumores radiosensíveis, dos carcinomas de pele e dos carcinomas iniciais de cabeça e pescoço (Chao et al., 2002).

Já a radioterapia paliativa tem por objetivo promover o alívio dos sintomas da enfermidade avançada, a consequente diminuição do sofrimento e a melhoria da qualidade de vida do paciente (Forastiere et al., 2001; Novaes, 1998).

A irradiação pode ser pré e pós-operatória, apresentando vantagens e desvantagens nas duas modalidades.

A radioterapia pré-operatória favorece o ato cirúrgico, diminuindo o número de células tumorais e o risco de complicações em implantes; porém, por dificultar a identificação histológica do tumor e dos fatores prognósticos, pode retardar a cirurgia (Jham; Freire, 2006). A radioterapia pós-operatória, por sua vez, impede a proliferação do tumor, reduz os índices de recidiva

(Virkram, 1998) e, ao contrário da pré-operatória, permite o exame histológico da peça cirúrgica, favorecendo o prognóstico. Na prática clínica, é mais utilizada que a pré-operatória, sendo especialmente indicada nos casos em que não é possível identificar as margens do tumor na cirurgia.

Apesar de permitir a regressão do tumor sem a remoção do tecido tumoral, o tratamento radioterápico pode ser contraindicado, especialmente quando há células tumorais radiorresistentes muito próximas de tecidos normais, o que dificulta a definição do campo a ser tratado (Shah; Lydiatt, 1995).

Reações adversas à radioterapia vão depender não só do volume, do local irradiado, da dose total, do fracionamento, da idade e das condições clínicas do paciente, como também da presença de tratamentos associados. Reações agudas graves podem ocorrer ao longo do tratamento, ou nas semanas seguintes, mas, em geral, são reversíveis (Forastiere et al., 2001). Complicações crônicas ou tardias, que ocorrem meses ou anos após a radioterapia, variam em intensidade, sendo classificadas em leves, moderadas ou graves (Forastiere et al., 2001).

Quando a radioterapia está associada à quimioterapia e a alterações sistêmicas, como diabetes *mellitus* ou desordens vasculares, podem surgir complicações mais graves, por exemplo, no processo de cicatrização (Parulekar, 1998; Barasch; Saffordl, 1998; Spetch, 2002).

Reações na pele por radiação são efeitos comuns da radioterapia. Mesmo havendo muitas técnicas para poupar a pele, cerca de 95% dos pacientes ainda apresentam algum tipo de reação (Porock, 2002).

Muitos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radiação, em campos extensos, que incluem a cavidade bucal, a maxila, a mandíbula e as glândulas salivares. Em casos assim, pode ocorrer uma reação adversa chamada mucosite (Specth, 2002), que interfere no curso da radioterapia, no controle local do tumor e, consequentemente, na sobrevida do paciente (Russo, 2008).

1.2.2 Quimioterapia

A quimioterapia pode ser definida como introdução de substâncias químicas na circulação sanguínea. Tal como a radioterapia, interfere na replicação celular, sendo, por isso, um tratamento médico muito utilizado nas doenças relacionadas à multiplicação exarcebada de células, causada por mutação do DNA. Os agentes quimioterápicos causam a morte das células neoplásicas (agentes citotóxicos), ou as tornam incapazes de se dividir (agentes citostáticos). O objetivo primário da quimioterapia seria destruir as células neoplásicas, preservando as normais e, consequentemente, o órgão (Forastiere et al., 2001).

Conforme a finalidade a que se destinam, a quimioterapia pode ser classificada em dois grandes grupos: neoadjuvante, adjuvante (Aldelstein, 2003).

A quimioterapia neoadjuvante é utilizada com o intuito de diminuir o volume do tumor primário, tornando possível a cirurgia de tumores muito

avanzados, ou mesmo cirurgias menos mutiladoras, com preservação do órgão (Cooper; Ang, 2005).

A quimioterapia adjuvante é empregada após a retirada completa do tumor primário, quando não há nenhuma evidência de metástase a distância (Simone, 2001).

A quimiorradiação é uma modalidade de tratamento que combina a radioterapia com a quimioterapia (Pignon et al., 2000). Possibilita não só a redução do volume do tumor, mas também o aumento do suprimento sanguíneo e a consequente oxigenação de suas células, tornando-as mais suscetíveis a outros tratamentos oncológicos (Trotti, 2003). Também promove uma resposta mais efetiva no tratamento de tumores avançados, sendo mais utilizada do que a quimioterapia ou a radioterapia isoladas (Cooper et al., 2004).

As complicações orais associadas à quimioterapia são bastante semelhantes às da radioterapia: estomatite, infecção, sangramento, dor, digeusia, xerostomia e mucosite (Adamietz et al. 1998). A mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, um sério problema, é causada pelos tratamentos convencionais (Shih et al., 2002).

1.3 Mucosite

Segundo Peterson (1999), o termo “mucosite oral” surgiu em 1980 para descrever a inflamação da mucosa da boca induzida pela quimioterapia

e radioterapia. Representa, assim, uma enfermidade distinta das lesões orais genericamente chamadas de estomatite (Peterson, 1999).

A mucosite é o efeito agudo de maior frequência, sendo limitante para a radioterapia na região da cabeça e pescoço, principalmente quando a ela se associa a quimioterapia para tratamento de câncer (Russo et al. 2008; Ohn et al., 2001). Devido à alta taxa de renovação celular e à baixa radiorresistência, as células da mucosa da cavidade oral, faringe e laringe respondem precocemente aos efeitos tóxicos da radiação a que ficam expostas (Andrews; Griffiths, 2001).

Para compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos da mucosite, é necessário entender o motivo primário responsável pela geração da resposta inflamatória. Assim, é fundamental compreender o papel dos radicais livres e do sistema antioxidante endógeno.

1.3.1 Radicais livres

Segundo Olszerwer (1995), radical livre é qualquer espécie reativa com um ou mais elétrons não pareados em sua última camada eletrônica, o que a torna altamente instável e reativa. Essa instabilidade faz que os radicais livres procurem estabilidade em outros elementos, como proteínas, lipídeos, DNA e RNA. Constata-se, assim, que a estabilidade de um radical livre ocorre mediante a desestruturação de moléculas vitais para a célula (Olszerwer, 1995).

O corpo humano produz naturalmente radicais livres durante seu metabolismo normal, como subprodutos da respiração e da síntese de moléculas mais complexas. Por exemplo, cerca de 85 a 90% do oxigênio que respiramos são utilizados pela mitocôndria e o restante, por diversas enzimas com formação de espécies altamente reativas (Dröge, 2002).

O oxigênio é o principal fornecedor de radicais livres (Fridovich, 1978; Leite; Sarni, 2003) As espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ser geradas em células aeróbicas, em consequência da ação de enzimas oxidantes, como a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH), óxido nítrico sintase (NOS), cicloxigenase e xantina oxidase. As principais espécies reativas de oxigênio estão representadas no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1 - Principais espécies reativas de oxigênio

$O_2^{\cdot -}$	Ânion superóxido ou radical superóxido
$HO_2^{\cdot}$	Radical peridroxil
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
$OH^{\cdot}$	Radical hidroxila
$RO^{\cdot}$	Radical alcóxil
$ROO^{\cdot}$	Radical peróxil
$ROOH$	Hidroperóxido orgânico
1O_2	Oxigênio singlet

FONTE: Giordano, 2005.

Em condições orgânicas normais, a ação dos radicais livres é controlada por agentes endógenos, como as enzimas antioxidantes superóxido desmutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (GSH).

1.3.2 Antioxidantes

Um antioxidante pode ser definido como uma substância que diminui ou previne significativamente a oxidação de outra substância, sempre que presente em menor concentração, comparativamente à substância oxidável de interesse. Os antioxidantes representam a defesa dos organismos contra espécies reativas de oxigênio e são divididos em dois tipos principais: os não enzimáticos, provenientes da dieta, e os enzimáticos, por exemplo GSH, SOD e catalase (Becker et al., 2004).

Os antioxidantes são capazes de inibir a oxidação de diversos substratos — de moléculas simples a polímeros e biosistemas complexos — por meio de dois mecanismos. O primeiro inibe a formação de radicais livres, que dariam início à oxidação; o segundo elimina radicais livres importantes para a reação em cadeia da oxidação, como alcóxila e peróxila, ao doar-lhes átomos de hidrogênio (Namiki, 1990).

1.3.3 Fisiopatologia da mucosite

A lesão inicial ocorre devido a danos causados no tecido por radicais livres. Em geral, os tratamentos radioterápico e quimioterápico induzem a

produção de radicais livres, de maneira direta, com danos às bases purínicas e pirimidínicas do DNA ou, de maneira indireta, pela dissociação das moléculas de água e a consequente peroxidação lipídica. Esses mecanismos respondem, respectivamente, por 30% e 70% dos casos (Figura 1, fase I).

Com a morte de células induzida pela peroxidação lipídica e a consequente inibição da proliferação celular causada pelo tratamento oncológico, há o enfraquecimento da barreira epitelial da mucosa da boca, o que propicia a translocação bacteriana (Figura 1, fases II e III). Tanto a morte de células quanto a translocação bacteriana induzem uma resposta imune celular pró-inflamatória (tipo Th1), caracterizada pela produção de mediadores inflamatórios, como citocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-1) e quimiocinas (MIP-1 α , IL-8), e espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS). A geração desses mediadores inflamatórios pode agravar ainda mais o tecido, tornando-se um processo que perpetua a injúria (o traumatismo, a lesão) da mucosa (Lalla et al., 2008) (Figura 1, fase IV).

Após a interrupção do tratamento radioterápico e a consequente redução da produção de radicais livres, o estado de homeostasia é restabelecido com a recuperação das células epiteliais, a redução do infiltrado inflamatório e o fortalecimento da barreira epitelial da mucosa (Lalla et al., 2008) (Figura 1, fase V).

FONTE: adaptado de Sonis, 2004.

Figura 1. Modelo fisiopatológico da mucosite em cinco fases, do surgimento da doença à recuperação do tecido.

1.3.4 Complicações e avaliação clínica da mucosite

Lalla et al., (2008) dividiram as complicações bucais da quimioterapia do câncer em dois tipos principais, de acordo com sua origem: os problemas que resultam da ação direta da droga sobre os tecidos bucais (estomatotoxicidade direta); e os problemas bucais causados pela modificação de outros tecidos, como a medula óssea (estomatotoxicidade indireta). Forma mais comum de estomatotoxicidade direta, a mucosite acomete principalmente a região do palato mole, a mucosa jugal, a borda lateral da língua, a parede faríngea, os pilares amigdalíneos, os lábios, o ventre da língua e o soalho de boca (Raber-Durlacher, 1999). A intensidade, cronologia e duração da mucosite estão relacionadas a aspectos do

tratamento, como localização da lesão, volume de tecido irradiado, doses diária e total de irradiação, tipo de radiação, e à interação sinérgica com fatores ambientais do paciente, como o uso de álcool e fumo, xerostomia e focos de infecção local (Andrews; Griffiths, 2001; Kostler et al., 2001).

A mucosite é avaliada por observação clínica da mucosa bucal e classificada em graus de toxicidade de 0 a 4, tomando-se como base a associação de critérios do National Cancer Institute (NCI-CTC) e da World Health Organization – WHO:

0 = ausente (mucosa e gengiva úmidas e róseas)

1 = descoloração, aspecto esbranquiçado, possibilidade de dieta normal

2 = eritema, possibilidade de dieta normal

3 = pseudomembrana, necessidade de dieta líquida

4 = ulceração profunda, impossibilidade de dieta normal

Diversas drogas já foram utilizadas no tratamento da mucosite. Relatos atuais buscam classificá-las como drogas que previnem e que não previnem a mucosite. Algumas, ainda em fase de estudo, estão sendo classificadas como drogas que podem prevenir a mucosite, sem ainda uma resposta concreta. Tais evidências são descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Evidências na prevenção da mucosite

Drogas que previnem a mucosite	Drogas que podem prevenir a mucosite	Drogas que não previnem a mucosite
GM-CSF Claritromicina	Alopurinol	Benzidamida
	Imunoglobulina	Clorexidina
	Placenta humana	Cuidado oral
	Vitamina E	Lidocaina
		Pentoxifilina
		Sulcralfato
		Tetraclorexidina

FONTE: Worthington et al., 2004.

De acordo com a metanálise de 2008,

Drogas que previnem a mucosite	Drogas que podem prevenir a mucosite	Drogas que não previnem a mucosite
		Benzidamida HCL
	Allopurinol	Clorexidina
	Imunoglobulina	Cuidado Oral
	GM-CSF	Pentoxifilina
	Extrato de placenta humana	Sulcralfato
		Tetraclorexidina
		Vitamina E

FONTE: Clarkson et al., 2008.

As dificuldades de prevenção da mucosite e de aquisição da medicação apontam para a necessidade de pesquisas, a fim de estabelecer uma medicação preventiva adequada, bem como um tratamento que vise a

reduzir a gravidade e as possíveis complicações da doença (*Best Practice* 1998).

1.4 Terapia nutricional em oncologia

Indivíduos acometidos por câncer necessitam que seu organismo seja capaz de responder prontamente ao tratamento oncológico. Com o objetivo de prevenir a interrupção desse tratamento pela redução do número de complicações dele provenientes, de prevenir a desnutrição e melhorar a qualidade de vida do paciente (Oliveira; Angelis, 2003), a terapia nutricional desempenha um papel chave na melhoria da resposta imunológica frente à doença.

O tratamento do câncer induz reações que resultam em graves sequelas nutricionais. Alguns sintomas provocados podem ser reversíveis; outros, entretanto, são progressivos e crônicos. Todas as alterações que ocorrem na mucosa oral, nas glândulas salivares, nos dentes e nos receptores de paladar (aumento da sensibilidade a alimentos doces, quentes ou gelados) resultam em decréscimo da ingestão oral, acarretando deficiências nutricionais (Goodwin, 1993; Moreira et al., 2007).

Uma alimentação balanceada, com consistência adequada, é o ideal para facilitar a deglutição comprometida em indivíduos com disfagia, odinofagia e mucosite. No caso de radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço, a manutenção do fornecimento calórico e protéico é

uma necessidade, visto que de 57% a 94% dos pacientes perdem peso no início do tratamento.

O uso de complementação oral está relacionado ao maior aproveitamento dos nutrientes e à melhora dos parâmetros nutricionais. Estudo elaborado por Márcia et al. (1991) verificou ter havido suspensão de tratamento radioterápico por 96 dias em 31 pacientes sem complementação dietética específica; nenhuma suspensão, porém, ocorreu entre os 13 pacientes submetidos a complementação dietética. No estudo de Nayel et al. (1992), a radioterapia provocou toxicidade da mucosa, piora do estado nutricional e suspensão do tratamento em 5 de 12 pacientes tratados sem suplementação oral; o mesmo já não foi observado em nenhum dos pacientes que receberam suplementação. Esses achados indicam o importante papel da complementação nutricional nos pacientes oncológicos, assim como apontam para o essencial auxílio da Terapia Nutricional no procedimento terapêutico a que os pacientes oncológicos serão submetidos. É, portanto, imprescindível que se mantenha o controle dietoterápico durante o tratamento, tendo em vista que ele pode proporcionar o aumento do equilíbrio orgânico dos pacientes.

A terapia nutricional correta pode ter ação preventiva, bem como uma importante função na patogênese e no curso da doença. Deve-se destacar também a importância do acompanhamento de pacientes expostos a agentes cancerígenos, como fumo, medicamentos e substâncias radioativas. (Unsal et al., 2006; Cotrim, *apud* Ikemori et al., 2003).

É dever do nutricionista a adoção de correta de alimentação oral (com ou sem manobras compensatórias ou facilitadoras), de nutrição enteral ou oral e enteral combinadas. A presença desse profissional na equipe multidisciplinar leva a uma efetiva reeducação do paciente, além de facilitar o monitoramento e a avaliação de todo o processo oncológico, fatores que contribuem para a manutenção e a qualidade da alimentação, tornando-a atrativa e bom paladar. Essas ações implicam o reconhecimento de que a alimentação não é somente uma fonte de nutrientes à parte, mas que ela também que está fortemente associada ao convívio social, cultural e religioso do paciente (Lopez et al., 1994; Isenring et al., 2007).

Polisena et al. (2000) relatam que pacientes com bom estado nutricional respondem melhor ao tratamento do que aqueles que apresentam perda ponderal grave.

A quimioterapia e a radioterapia têm sido associadas ao aumento do estresse oxidativo e à ingestão alimentar inadequada, com depleção dos níveis de micronutrientes, particularmente entre fumantes. Micronutrientes como vitamina C e E, zinco e selênio têm sido indicados na prevenção dessas toxicidades (Comstock, 1992; Cotrim apud Ikemori et al., 2003).

1.4.1 Terapia nutricional do câncer e antioxidantes

Antioxidantes como as vitaminas A, E, C, o betacaroteno e o selênio estão entre os constituintes da dieta que podem exercer efeito preventivo contra o câncer. Eles atuam sobre os radicais livres, neutralizando as

espécies reativas de oxigênio por meio da produção de metabólitos funcionais, seja por impedir-lhes a ação deletéria, seja por fortalecer o sistema antioxidante endógeno (Hennekens, 1994).

A vitamina E, a vitamina C e o selênio são antioxidantes de maior efeito sobre o estresse oxidativo, apresentando, portanto, efeito positivo no câncer e no processo de envelhecimento (Thurnham, 1990). Comstock et al. (1992) evidenciam que o retinol e seus derivados podem prevenir ou reverter alguns casos malignos de câncer e que antioxidantes como o betacaroteno, a vitamina E (alfatocoferol) e o selênio atuam como co-fatores em enzimas do complexo antioxidante que protegem as células contra os danos dos radicais livres.

Considerados os danos provocados pela mucosite na saúde bucal e na qualidade de vida dos pacientes, principalmente a perda de peso e a desnutrição, é fundamental que se encontrem formas de prevenção e tratamento, a fim de que ela deixe de ser uma sequela da radioterapia. A vitamina E e o selênio podem ser uma dessas formas de tratamento e prevenção.

Nas próximas seções, falaremos um pouco mais sobre a vitamina E e o mineral selênio.

1.4.2 Vitamina E

A vitamina E — mais especificamente, o alfatocoferol — é um dos mais importantes antioxidantes naturais presentes no sangue humano. É

encontrada no germe de trigo, castanhas, gema de ovo, vegetais folhosos, leguminosas e diferentes óleos, como soja, algodão, milho e girassol. Na forma de suplemento alimentar, tem preço acessível e é facilmente encontrada, já que é produzida por vários laboratórios e apresenta boa relação custo/benefício, principalmente para os menos favorecidos.

Segundo Lederer (1990), a vitamina E pode ter ação protetora sobre a pele, a mucosa bucal, a glândula mamária, o estômago e o cólon. Além disso, a vitamina E também é capaz de inibir o crescimento das células malignas de linfomas e de câncer de mama *in vitro*. Ela impede que as células tumorais dêem prosseguimento ao ciclo celular, interrompendo-o na fase G1 e conduzindo à apoptose. Em estados de deficiência dessa vitamina, os danos celulares causados pela produção de radicais livres pelo tumor resultam em peroxidação lipídica e destruição celular (Lamson; Brignall, 1999).

Apesar de alguns estudos comprovarem a eficácia da vitamina E no combate aos danos causados pelo estresse oxidativo celular em vários processos patológicos, pouco se sabe sobre seu papel na prevenção da mucosite (Ferreira et al., 2004; Bairati et al., 2005; Sung et al., 2007). Na tentativa de achar um tratamento efetivo com agente não tóxico e pouco oneroso, foi realizado um estudo-teste com suplementação exclusiva de vitamina E de 400 mg. Os resultados demonstraram que ela é capaz de proteger a mucosa oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados apenas com radioterapia, ou com outros medicamentos e alternativas terapêuticas (Ferreira et al., 2004).

1.4.2.1 Mecanismos de ação da vitamina E

A vitamina E exerce efeito modulador no sistema imunológico, protegendo contra danos causados por radicais livres, que podem ser produzidos em situações de estresse oxidativo proveniente de inflamações. Devido a seu caráter lipofílico, a vitamina E acumula-se nas lipoproteínas circulantes, nas membranas celulares e nos depósitos de gordura, nos quais reage rapidamente com o oxigênio molecular e os radicais livres. Estudos demonstraram que a deficiência da vitamina E, inclusive tecidual, faz que os componentes da resposta inflamatória do tipo Th1 aumentem, provocando o desequilíbrio da resposta imunológica (Oriani et al., 2001).

O mecanismo de ação da vitamina E se deve, principalmente, ao seu maior constituinte, o alfatocoferol, considerado o mais importante antioxidante natural presente no sangue humano. Como foi dito anteriormente, o alfatocoferol remove radicais livres e, conseqüentemente, protege os ácidos graxos insaturados, presentes nas membranas celulares, das reações de peroxidação lipídica (Devlin, 1998) (Figura 2, reação 1).

Após a oxidação do alfatocoferol presente na membrana celular, substâncias como o ácido cítrico e enzimas como a glutathionaperoxidase (GSH) regeneram o alfatocoferol oxidado, reduzindo-o novamente (Figura 2, reação 2). A regeneração da glutathionaperoxidase ocorre com a doação de elétrons pela NADPH (Figura 2, reação 3). Dessa forma, essas reações cíclicas de oxirredução desses componentes promovem a remoção dos radicais livres provenientes de reações inflamatórias e/ou de tratamentos oncológicos, por exemplo (Figura 2).

FONTE: adaptado de Porter *et al*, 1995; Thomas *et al*, 1995; Stocker e Bowry, 1996

Figura 2. Reações de oxirredução do alfatocoferol, presente nas membranas celulares.

Ensaio clínico têm demonstrado que a vitamina E atua como uma potente droga protetora da mucosa, seja quando é utilizada como agente primário, ou associada a outras drogas, ou ainda quando é usada paralelamente à quimioterapia e radioterapia concomitantes (Ferreira et al., 2004, Bairati et al., 2008).

Kostler et al. (2001) relatam o uso tópico da vitamina E como agente protetor da mucosa bucal por sua ação antioxidante e estabilizadora da membrana, mostrando que ela interfere no dano inflamatório causado pelos radicais livres de oxigênio que são criados no decorrer dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia — produzindo, por exemplo, melhora da gengivite.

Em razão da pronta disponibilidade da vitamina E e por ser ela bem tolerada pela grande maioria dos indivíduos tratados, experimentos profiláticos e confirmatórios são, portanto, de grande interesse (Kostler et al., 2001)

Além da vitamina E, outras substâncias com propriedades antioxidantes também apresentam relevância biológica, como por exemplo o selênio.

1.4.3 Selênio

O selênio é um semimetal essencial à saúde humana. Funciona associado às selenoproteínas, enzimas que oferecem proteção contra a oxidação presente no organismo. Usado na dose diária recomendada de 55µg, para homem ou mulher, promove atividade positiva para a produção da glutathione peroxidase (Amaya-Farfan et al., 2001).

Segundo Flohé (1999) e Köhrle et al.(2000), o selênio, devido à sua ação de co-fator da glutathione peroxidase, retarda o envelhecimento, combate a tensão pré-menstrual, preserva a elasticidade dos tecidos e neutraliza os radicais livres . Há relatos de que também combate as doenças cardiovasculares e a desnutrição, melhora as funções do sistema imunológico e previne o câncer (Köhrle et al., 2000; Coutinho, 2000).

Atualmente, o selênio é usado sobretudo na prevenção do câncer e na diminuição da insuficiência renal aguda (IRA), decorrente da quimioterapia. Também apresenta ação inibidora do efeito tóxico de metais pesados como As, Cd, Hg e Sn. (Meyer; Madias, 1994).

1.4.3.1 Mecanismos de ação do selênio

O principal mecanismo de ação do selênio é a modulação da atividade antioxidante mediada pela enzima glutathionaperoxidase. Esse semimetal entra como co-fator da enzima, sendo indispensável para sua formação e ativação.

Reinhold e colaboradores (1989) demonstraram a diminuição do dano oxidativo causado por carcinoma, decorrente da indução da enzima glutathiona peroxidase, bem como pelo ajuste da peroxidação lipídica, alterações no metabolismo carcinogênico e toxicidade seletiva nas células com alta taxa de replicação. São resultados que apontam para mecanismos de efeitos anticarcinogênicos mediados pelo selênio, bem como para a melhora do sistema imunológico provocada pela ingestão desse mineral (Reinhold et al., 1989).

Como a atuação do selênio no organismo eleva a atividade da glutathionaperoxidase, é relevante conhecer os tipos e as funções dessa enzima. São conhecidas quatro glutathionaperoxidases dependentes de selênio:

1. *glutathiona peroxidase cistosólica*, que possui a função de catalisar ou reduzir grande quantidade de peróxido de hidrogênio e de hidroperóxidos orgânicos livres, transformando-os, respectivamente, em água e álcool; serve, além disso, como reserva corporal de selênio, podendo ser usada para as necessidades imediatas desse micronutriente;

2. *glutathione peroxidase fosfolipídio hidroperóxido*, cuja função é neutralizar a ação de oxidação provocada na membrana da célula pelos hidroperóxidos de ácidos graxos, que são reduzidos e esterificados para fosfolipídeos;

3. *glutathione peroxidase do plasma* ou *glutathione extracelular*, que possui a função de servir de barreira antioxidante para o sangue filtrado, protegendo as células endoteliais do dano oxidativo provocado pelos radicais livres na forma de peróxidos;

4. *glutathione peroxidase gastrintestinal*, que protege contra os hidroperóxidos em passagem pelo trato gastrintestinal e tem o potencial antimutagênico dos hidroperóxidos, além de poder evitar o desenvolvimento de processos malignos (Flohé, 1999; Fox, 1999).

Uma característica importante da enzima *glutathione peroxidase* é o fato de ela apresentar um resíduo de cisteína com selênio co-valentemente ligado ao restante da enzima. Por se tratar de um nutriente essencial, a deficiência de selênio no organismo resulta na diminuição da atividade dessa enzima em sua forma reduzida, que tem sido associada a alterações no metabolismo celular (Foster et al., 1997).

A enzima *glutathione reductase* (GR) também atua em conjunto com a *glutathione peroxidase*, sendo responsável pela regeneração da *glutathione* em sua forma reduzida (GSH) e na presença de NADPH, com o objetivo de impedir a paralisação do ciclo metabólico da *glutathione* (Rover Júnior et al., 2001). (Figura 3).

FONTE: adaptado de Meister et al. 1983

Figura 3. Interconversão de glutatona em suas formas reduzida (GSH) e oxidada (GSSG).

Considerando-se que os antioxidantes são importantes para combater os efeitos deletérios dos radicais livres sobre macromoléculas essenciais (proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos), acredita-se que a administração desses agentes protetores, seja como suplementos farmacológicos, seja como nutrientes dietéticos, pode prevenir a mucosite (Kucuk; Ottery, 2002).

1.5 Projeto de atendimento odontológico a pacientes com câncer de cabeça e pescoço

O serviço de atendimento a pacientes com câncer de cabeça e pescoço da Faculdade de Odontologia da UFMG, feito em parceria com o

Hospital das Clínicas da UFMG, existe há mais de cinco anos. Seu surgimento foi impulsionado pelas dificuldades de manutenção da saúde bucal de pacientes em tratamento oncológico nos períodos pré e pós-operatório e pré-radioterápico.

Multidisciplinar, o projeto conta atualmente com a participação de cirurgiões-dentistas, médicos, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas e fonoaudiólogos, que atendem em três grandes hospitais de Belo Horizonte: Santa Casa de Misericórdia, Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Belo Horizonte.

No início de um tratamento oncológico — a radioterapia, por exemplo —, os pacientes passam por exames clínicos semanais, em que se verifica o surgimento de lesões na boca provocadas pelo tratamento, tais como mucosite, candidíase, osteorradionecrose, cárie, radiodermite etc. A detecção precoce dessas lesões permite que sejam tratadas rapidamente, sem interrupção do tratamento.

Terminada a terapia oncológica, os pacientes passam para a fase de reabilitação, que consiste em avaliação nutricional, fonoaudiológica e odontológica. Após a reabilitação, eles entram na fase de manutenção e controle da doença, passando a ser examinados trimestralmente.

Tendo essa filosofia de trabalho o projeto visa dar um suporte multidisciplinar a esses pacientes

Atualmente o serviço dá assistência a cerca de 300 pacientes, estando os mesmos em diferentes fases do tratamento oncológico: pré-cirúrgico, pré-radioterapia, durante a radioterapia e pós-radioterapia. Na fase

pré-cirurgia o protocolo do serviço é de remoção de todos os focos infecciosos que possam haver na cavidade bucal. Em seguida, quando começam a fazer o tratamento da radioterapia, os pacientes entram em atendimento semanal em que, através do exame clínico verificamos o surgimento de lesões na boca provocadas pela radioterapia, que são as chamadas mucosites. Com a detecção precoce dessas lesões, as mesmas são tratadas rapidamente. Quando o paciente apresenta mucosite com o grau 3 ou 4 ele passa pela laserterapia.

Após a reabilitação os pacientes entram na fase de manutenção e controle da doença, onde são examinados trimestralmente.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação oral de vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite causada pela radioterapia, concomitante ou não a quimioterapia, em pacientes com neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Este estudo foi realizado com pacientes portadores de tumores malignos nas vias aerodigestivas superiores. Encaminhados por quatro hospitais da região de Belo Horizonte, Minas Gerais (Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Belo Horizonte, Hospital Luxemburgo e Santa Casa de Misericórdia) com indicação de radioterapia, eles foram atendidos na Faculdade de Odontologia da UFMG.

Na Faculdade, os pacientes primeiro foram submetidos a uma avaliação e tratamento odontológico, para em seguida serem encaminhados a outras especialidades, nutricionista, fisioterapeuta e psicólogo. A equipe de nutrição, após as avaliações, prescreveu a alimentação de acordo com a necessidade de cada um, independentemente de sua participação no estudo, fazendo também a exposição do projeto a cada paciente. Os que aceitaram o convite para participar do projeto foram encaminhados para a seleção da amostra realizada segundo critérios de inclusão e exclusão.

Para inclusão do paciente no grupo de pesquisa foram adotados os seguintes critérios:

- pacientes com idade acima de 18 anos;
- pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide histologicamente confirmado;
- tratamento oncológico que incluísse radioterapia da região da cabeça e pescoço.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- tratamento prévio com radioterapia;
- pacientes com câncer de laringe;
- pacientes com metástase a distância.

Os pacientes selecionados assinaram o termo de livre consentimento e foram distribuídos em dois grupos, por sorteio: um que receberia suplementação de vitamina E e outro, de selênio. A ambos os grupos foram passadas também orientações nutricionais de radioterapia.

Durante todo o tratamento radioterápico, com duração média de dois meses, o acompanhamento dos pacientes foi semanal. Toda semana era feita a avaliação clínica e nutricional de cada um deles, além da contagem das cápsulas de selênio ou de vitamina E, para verificar se o paciente havia realmente tomado a quantidade prescrita. Ao término do tratamento radioterápico, concomitante ou não com o quimioterápico, os pacientes passaram por mais uma avaliação, nutricional e clínica, esta com o propósito principal de averiguar a presença de mucosite. Foi também feita nova contagem das cápsulas. Os pacientes foram dispensados do retorno semanal à Faculdade de Odontologia da UFMG.

Após essa última coleta, foram montados os bancos de dados e feita a análise estatística. Nos parágrafos a seguir, explica-se melhor o delineamento experimental.

3.2 Métodos

3.2.1 Delineamento experimental

Trata-se de um ensaio clínico fase III, randomizado, duplo cego, em que a suplementação com vitamina E foi tomada como grupo controle (grupo B) e a suplementação do selênio como grupo experimental (grupo A). Tanto os pacientes quanto os cirurgiões-dentistas desconheciam a alocação dos pacientes nos grupos A ou B.

A opção de ministrar ao grupo controle vitamina E em vez de placebo baseou-se em metanálise de estudo realizado por Worthington e colaboradores (2004), no qual demonstraram que essa substância pode prevenir a mucosite.

A randomização realizou-se a partir do uso da técnica de *block randomization* com blocos de oito pacientes (Anexo A). Os grupos foram estratificados por IMC e quimioterapia, como se vê no Quadro 3. Foram randomizados 115 pacientes, para os quais se confeccionaram quatro listas como sequência randomizada para alocação dos pacientes no estudo.

Quadro 3 - Estratificação dos grupos de estudo

Estratificação	
1	Radioterapia sem quimioterapia, com baixo peso
2	Radioterapia sem quimioterapia, eutrófico ou acima do peso
3	Radioterapia simultânea à quimioterapia, com baixo peso
4	Radioterapia simultânea à quimioterapia, eutrófico ou acima do peso

Figura 4. Figura ilustrativa da estratificação segundo peso corporal.

3.2.2 Suplementação

A suplementação dos pacientes dos dois grupos (A e B) iniciou-se no primeiro dia de radioterapia e quimioterapia e encerrou-se uma semana após o último dia de radioterapia e quimioterapia. Aos pacientes suplementados com vitamina E foram administradas cápsulas com 400 mg, enquanto os pacientes suplementados com selênio receberam cápsulas com 100 µg. As cápsulas foram confeccionadas em uma farmácia de manipulação (Sempervivum), em Belo Horizonte, Minas Gerais. Os frascos com a suplementação foram recebidos prontos da farmácia, contendo no rótulo informações sobre grupo (A ou B), data de validade e posologia. Os frascos eram iguais tanto para o grupo A quanto para o Grupo B, contendo cada um deles 15 cápsulas. A reposição de frascos era feita ao final de cada frasco.

Os frascos com os suplementos eram entregues aos pacientes no centro de tratamento da Faculdade de Odontologia da UFMG. Os pacientes foram orientados a fazer uso da suplementação uma vez ao dia, uma hora antes da radioterapia (horário determinado apenas para facilitar que o paciente se lembrasse de tomar o suplemento). Mesmo quando os tratamentos radioterápico e quimioterápico eram interrompidos por curtos períodos (alguns dias ou até três semanas), recomendou-se aos pacientes que não interrompessem a suplementação.

Os pacientes foram examinados pelos dentistas e pela equipe de nutrição a cada sete dias para verificar a presença e o grau de mucosite de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

0 = ausente (mucosa e gengiva úmidas e róseas);

1 = descoloração, aspecto esbranquiçado, possibilitando dieta normal;

2 = eritema, possibilitando dieta normal;

3 = pseudomembrana, requerendo dieta líquida;

4 = ulceração profunda, impossibilitando a dieta normal

Para a averiguação do uso correto da suplementação, as cápsulas dos frascos de cada paciente foram contadas semanalmente, durante todo o período experimental.

3.2.3 Avaliações do serviço de nutrição

Inicialmente, cada paciente dos grupos A e B passou por uma anamnese nutricional, específica para indivíduos com câncer nas vias aerodigestivas superiores e elaborada pela equipe de nutrição do projeto de atendimento de suporte odontológico a pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Anteriormente, foram realizadas diversas avaliações, durante e ao final do tratamento de suplementação. Todos os pacientes passaram por avaliações antropométricas (peso e altura), e pela avaliação subjetiva global; alguns passaram também por avaliações bioquímicas mediante exames específicos.

Na avaliação antropométrica, utilizou-se o índice de massa corporal (IMC) de classificação geral e indiferenciado quanto a idade, devido à abrangente faixa etária da amostra. As classificações utilizadas encontram-se em anexo (Anexo D).

Os pacientes que já haviam sido operados e liberados para radioterapia — que eram a maioria — receberam orientação nutricional específica para o tratamento radioterápico, transmitida a eles durante e após o tratamento. Aqueles que concomitantemente eram submetidos a quimioterapia receberam orientação nutricional direcionada a esse tratamento, nos mesmos períodos.

Durante o período da radioterapia e quimioterapia, o paciente era semanalmente acompanhado em todo o seu quadro clínico e nutricional. A

cada semana era avaliado o valor calórico total ingerido pelo paciente. Quando ocorriam mudanças graves em períodos curtos, como perda de peso acentuada de uma semana para outra, os pacientes eram encaminhados aos centros de saúde ou hospitais para atendimento com dietas enterais por meio de sondas nasoentéricas ou até mesmo de gastrostomia, sendo esta última menos frequente. Em alguns casos os pacientes ficavam somente com a dieta enteral e em outros, com enteral e oral ao mesmo tempo.

3.2.4 Avaliação odontológica

Na primeira consulta odontológica de cada paciente, era preenchida uma ficha clínica. Na sequência, era feito o exame clínico intra e extrabucal e uma avaliação das necessidades de tratamento odontológico. Quando necessário, o paciente era encaminhado para tratamento com o objetivo de recuperar sua saúde bucal. Paralelamente ao tratamento odontológico, o paciente era alertado sobre a importância da manutenção da saúde bucal, principalmente durante a radioterapia. Somente após o restabelecimento da saúde bucal, os pacientes eram liberados para iniciar o tratamento oncológico.

Durante o tratamento oncológico, a avaliação odontológica foi feita uma vez por semana, com o objetivo de detectar precocemente a mucosite oral, caso ela viesse a se desenvolver. Todos os pacientes eram examinados por um cirurgião-dentista com especialização em oncologia odontológica.

Constatada a mucosite oral, procedia-se à sua classificação, de acordo com os parâmetros da OMS, e encaminhava-se o paciente para a laserterapia. Além do exame clínico intrabucal, todos os pacientes com dentes recebiam, nessa consulta semanal, um polimento coronário e aplicação tópica de flúor, com o objetivo de colaborar para a manutenção de sua saúde bucal. Já com os desprovidos de dentes, era feita uma limpeza da cavidade bucal com gaze e soro fisiológico, principalmente da língua, também com o objetivo de colaborar para a manutenção da saúde bucal.

3.2.5 Tratamento radioterápico e quimioterápico

Os pacientes passaram por radioterapia de cobalto 60 ou acelerador linear. Compareciam diariamente aos serviços de radioterapia distribuídos por vários hospitais de Belo Horizonte (Santa Casa de Misericórdia, Hospital Belo Horizonte, Hospital São Francisco, entre outros).

O tratamento de quimioterapia variou de acordo com o protocolo de cada instituição: a quimioterapia de 21 em 21 dias foi a mais utilizada, enquanto a menos aplicada foi a semanal. A grande maioria dos pacientes fez uso de cisplatina como droga de quimioterapia, e apenas cinco pacientes utilizaram fluoracil, mesmo assim em combinação com cisplatina.

3.2.6 Coleta e montagem do banco de dados

Os dados coletados neste estudo são provenientes dos prontuários dos pacientes e das avaliações realizadas pelo Serviço de Nutrição da Faculdade de Odontologia da UFMG. Foram digitados e arquivados em um banco de dados do programa Excel (Microsoft® Office Excel, 2003). Posteriormente, o banco de dados foi transferido para o programa SPSS® 15.0 para a realização das análises estatísticas. Os dados contidos no banco de dados são apresentados nos Anexos (Anexos B e C).

3.2.7 Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas no programa SPSS® 15.0 (Chicago, IL).

Foi realizada, primeiramente, a caracterização da amostra por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão (média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo).

Para verificar a homogeneidade dos grupos no início do estudo foi utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado para as variáveis qualitativas.

Quando a frequência esperada foi diferente de zero e, no máximo, vinte por cento da frequência esperada menor que cinco, aplicou-se o teste de Fisher.

Nas variáveis quantitativas, foi aplicado o teste de aderência à curva normal K-S. Como as variáveis não apresentaram distribuição normal, optou-se por usar o teste de diferença de médias não-paramétrica U de Mann-Whitney entre os grupos A e B

Para avaliar a associação entre a suplementação com a presença da mucosite, o grau de mucosite e a perda ponderal de peso, foi utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado.

Por fim, para observar o retardo do aparecimento de mucosite entre os grupos, utilizou-se o método produto-limite de Kaplan-Meier.

3.2.8 Avaliação descritiva da amostra

A amostra deste estudo foi composta por 125 pacientes divididos em três grupos: 30 pacientes pertencentes ao grupo controle, 47 pacientes pertencentes ao grupo selênio e 48 pacientes no grupo vitamina E (Tabela 1). Foram incluídos 115 pacientes iniciais, dos quais 20 foram excluídos do estudo: 10 por óbito antes do início ou ao longo do tratamento e outros 10 por abandono ou interrupção do tratamento radioterápico por mais de três semanas depois de seu início. Considerando-se os grupos A e B, 8 pacientes eram do grupo A e 12 do grupo B. Assim, a amostra para análise constituiu-se de 95 pacientes, sendo 78 (82,1%) do sexo masculino e 17 (17,9%) do sexo feminino, com média de idade de $54 \pm 13,4$ anos, variando entre 18 e 82 anos.

Os pacientes foram agrupados em quatro estratos, de acordo com o planejamento terapêutico e o índice de massa corporal (IMC) (Tabela 1). O planejamento terapêutico leva em consideração a realização de radioterapia em conjunto ou não com a quimioterapia. Para o IMC, estabeleceu-se como ponto de corte valores inferiores ou superiores a 18,5 kg/m²: pacientes que apresentaram IMC inferior foram classificados como subnutridos, e os pacientes com IMC superior, como eutróficos.

Tabela 1 – Estratificação da amostra segundo planejamento terapêutico e índice de Massa Corporal – IMC

Categoria	Selênio		Vitamina E	
	n	%	n	%
Estrato de RxT sem QT com subnutrição	14	29,8	13	27,1
Estrato de RxT sem QT eutrófico ou obeso	13	27,7	16	33,3
Estrato de RxT com QT com subnutrição	8	17,0	7	14,6
Estrato de RxT com QT eutrófico ou obeso	12	25,5	12	25,0
TOTAL	47	100,0	48	100,0

Na análise comparativa dos grupos suplementados com selênio ou vitamina E, mostrado na Tabela 2, não se observaram diferenças significativas quando se avaliaram os parâmetros gênero, etnia e faixa etária. A amostra foi equivalente para ambos os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição amostral dos grupos selênio e vitamina E, segundo sexo, etnia e faixa etária

Categoria		Selênio		Vitamina E		
		n	%	N	%	p
Sexo	Masculino	41	87,2	37	77,1	0,197
	Feminino	06	12,8	11	22,9	
Etnia	Branco	33	70,2	28	58,3	0,348
	Não Branco	14	29,8	20	41,7	
Faixa etária	<60 anos	34	72,3	32	66,7	0,548
	≥ 60anos	13	27,7	16	33,3	
TOTAL		47	100,0	48	100,0	

Na avaliação das características clínicas, a Tabela 3 mostra que os pacientes, em sua maioria, apresentaram câncer de boca e orofaringe independentemente do grupo ao qual pertenciam (grupo selênio 74,5% e grupo vitamina E 66,7%). A distribuição do estadiamento do câncer não foi equivalente entre os grupos. Essa diferença, no entanto, não foi significativa, não influenciou os desfechos da mucosite, o grau de mucosite e a perda ponderal dos pacientes (Anexo E). Os grupos A e B também não apresentaram diferença com relação à presença ou ausência de metástase, bem como à realização de cirurgias (Tabela 3).

Na Tabela 3 também não apresentaram diferença com relação à presença ou ausência de metástase, bem como a realização de cirurgias.

Tabela 3 - Distribuição amostral dos grupos selênio e vitamina E segundo características clínicas

Categoria		Selênio		Vitamina E		p
		N	%	n	%	
Câncer	Boca/orofaringe	35	74,5	32	66,7	0,689
	nasofaringe	08	17,0	10	20,8	
	Outros	04	8,5	06	12,5	
Estadiamento	EC I/II	2	4,7	10	23,8	0,014
	EC III/IV	41	95,3	32	76,2	
Metástase	ausente	38	95,0	39	100,0	0,157
	presente	02	5,0	00	0,0	
Cirurgia	sim	23	48,9	28	58,3	0,358
	não	24	51,1	20	45,5	
TOTAL		47	100,00	48	100,0	

Observa-se que não houve diferença entre os grupos selênio e vitamina E nos diferentes tipos de tratamento aplicados aos pacientes com câncer das vias aerodigestivas superiores (Tabela. 4).

Tabela 4 - Distribuição amostral dos grupos selênio e vitamina E segundo tratamento radioterápico e/ou quimioterápico

Categoria		Selênio		Vitamina E		P
		n	%	n	%	
Equipamento	Cobalto 60	17	37,8	16	35,6	0,827
	Acelerador linear	28	62,2	29	64,4	
Dose da lesão primária ²	≤ 6500	20	45,5	21	48,8	0,752
	> 6500	24	54,5	22	51,2	
Irradiação cérvico-facial ²	não	02	4,4	01	2,3	0,570
	sim	43	95,6	43	97,7	
Irradiação facial ²	não	01	2,2	0	0,0	0,320
	sim	44	97,8	44	100,0	
Frequência de QT ²	semanal	11	23,9	07	14,6	0,250
	21 em 21 dias	35	76,1	41	85,4	
Tratamento	RxT exclusiva	8	17,0	6	12,5	0,615
	RxT + cirurgia	19	40,4	23	47,9	
	RxT + QT/	17	36,2	14	29,2	
	RxT +QT + cirurgia	3	6,4	5	10,4	
TOTAL		47	100,0	48	100,0	

QT – quimioterapia

RxT – Radioterapia

Os grupos selênio e vitamina E apresentaram média de idade semelhante: 53,0 e 54,7%, respectivamente. No que se refere ao IMC,

ambos os grupos apresentaram médias dentro da classificação de eutrofia (faixa 18,5 a 24,9 Kg/m²). No entanto, houve indivíduos subnutridos nos dois grupos E (Tabela 5).

Para se verificar o desenvolvimento da mucosite nos cânceres das vias aerodigestivas superiores, foi necessário saber o número de sessões de radioterapia de cada paciente, bem como a dose na lesão primária, uma vez que, quanto maior o número de sessões, maior é a chance de o indivíduo desenvolver mucosite. Observou-se que os indivíduos do grupo selênio e vitamina E não apresentaram diferenças no número de sessões de radioterapia, dose na lesão primária e nos ciclos de quimioterapia (Tabela 5). Cabe ressaltar que, em ambos os grupos, o número de sessões de radioterapia e a dose na lesão primária estavam dentro da faixa preconizada pelo tratamento, variando de 35 a 39 sessões e de 6000 a 7040 CGy.

Tabela 5 - Análise descritiva dos pacientes dos grupos selênio e vitamina E segundo variáveis quantitativas

	Selênio					Vitamina E					p(M-W)
	n	média (DP)	mediana	mínimo	máximo	n	média (DP)	mediana	mínimo	máximo	
Idade	47	53,0(12,6)	54,0	20,0	80,0	48	54,7(14,3)	54,5	18,0	82,0	0,582
IMC	46	20,5(4,7)	19,4	12,9	33,4	48	22,3(5,6)	20,8	15,9	43,9	0,127
Número de RT.	46	36,0(4,3)	37,0	22,0	46,0	46	36,5(2,7)	37,0	30,0	42,0	0,953
Dose da lesão primária	44	6425,5(728,4)	6650,0	4000,0	7040,0	43	6491,1(582,2)	6600,0	4500,0	7040,0	0,554
Número. de ciclos de QT	46	3,4(2,0)	2,0	2,0	7,0	48	3,0(1,7)	2,0	2,0	7,0	0,473

A partir dos dados descritivos foram elaborados os resultados desse estudo levando em consideração as análises estatísticas descritas anteriormente.

3.2.9 Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), conforme normas determinadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), bem como pelo Departamento de Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG (DEPE) e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Anexo G). Todos os pacientes leram e assinaram o termo de livre consentimento (Anexo F).

4. RESULTADOS

A avaliação da perda ponderal é um importante indicativo, por se tratar de uma ação de baixo custo e ser capaz de prever co-morbidades que podem acometer indivíduos sadios ou enfermos. O IMC é uma das formas de avaliar o estado nutricional utilizando o peso total.

Apesar de os indivíduos em questão apresentarem média de IMC dentro da eutrofia, 16 deles manifestaram perda superior a 5% durante o primeiro mês do tratamento, o que é considerado grave (Tabela 6). A suplementação com selênio ou vitamina E não promoveu diferença na perda ponderal como mostra a Tabela 6.

É importante ressaltar que os pacientes receberam orientações nutricionais para ganho de peso durante a radioterapia, mas alguns deles, como é demonstrado na tabela abaixo, não conseguiram manter o peso.

Tabela 6 - Avaliação da perda de peso entre os pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E após o primeiro mês de suplementação concomitante com o tratamento oncológico

Suplementação concomitante com o tratamento oncológico						
Perda de peso >5%		Grupo de Suplementação				p
		Selênio		Vitamina E		
		n	%	n	%	
Sem alteração		37	84,1	34	79,1	0,546
Perda		7	15,9	9	20,9	
TOTAL		44	100,0	43	100,0	

A perda ponderal foi avaliada também no segundo mês, permitindo observar que a grande maioria dos indivíduos evoluiu para uma perda superior a 7,5% e, assim como no primeiro mês, não foram encontradas

diferenças, nesse parâmetro de avaliação, entre os grupos selênio e vitamina E (Tabela 7).

Tabela 7 - Avaliação da perda ponderal em pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E após o segundo mês de suplementação concomitante com o tratamento oncológico

Perda de peso	Grupo de Suplementação				p
	Selênio		Vitamina E		
	n	%	n	%	
>7,5%					
Sem alteração	19	76,0	20	66,7	0,448
Perda	6	24,0	10	33,3	
TOTAL	25	100,0	30	100,0	

Durante as dez semanas de acompanhamento dos pacientes, a avaliação de eventual presença de mucosite ocorreu semanalmente. Observou-se que, apesar do tratamento com suplementação mineral ou vitamínica, 41 indivíduos desenvolveram mucosite decorrente do tratamento radioterápico e/ou quimioterápico, como é mostrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Avaliação da presença de mucosite em pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E entre dois e três meses de suplementação concomitante com o tratamento oncológico

Mucosite	Grupo de suplementação				p
	Selênio		Vitamina E		
	n	%	n	%	
Não	5	10,9	6	12,8	0,777
Sim	41	89,1	41	87,2	
TOTAL	46	100,0	47	100,0	

Na avaliação do efeito da suplementação nos diferentes graus de mucosite, observou-se que a grande maioria dos indivíduos apresentou mucosite de grau 2 (alimentação normal, mas com dor). Independentemente do grau de mucosite, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos suplementados ($p = 0,559$) (Tabela 9).

De acordo com os valores e percentuais de suplementação vitamínica, observou-se que a suplementação com 100 µg de selênio ou com 400 mg de vitamina E não apresentou diferenças para a prevenção da mucosite, sendo ambas as substâncias equivalentes no tratamento.

Tabela 9 – Avaliação do grau de mucosite apresentado pelos pacientes pertencentes aos grupos selênio e vitamina E entre dois e três meses de suplementação concomitante com o tratamento oncológico

Grau de Mucosite	Selênio		Vitamina E		p
	n	%	n	%	
ausente/G1	07	15,7	11	23,9	0, 559
G2	31	67,4	27	58,7	
G3/G4	08	17,4	08	17,4	
TOTAL	46	100	46	100	

A Figura 5 mostra que a mucosite apareceu concomitantemente com os dois tipos de tratamento. Em 50% dos casos, ela ocorreu na terceira semana, independentemente do grupo.

Figura 5. Correlação entre suplementação e aparecimento da mucosite

5. DISCUSSÃO

A mucosite é uma inflamação decorrente de tratamento radioterápico concomitante ou não com a quimioterapia. É caracterizada pelo esbranquiçamento da mucosa oral, seguido de eritema, ulceração com presença de fibrinas e dor, digeusia e anorexia (Andrews; Griffiths, 2001; Boracks et al., 2000). Tais manifestações afetam negativamente o estado nutricional global do paciente, podendo levar a perda de peso e subnutrição, dificultando assim, ainda mais, a resposta do paciente à enfermidade.

Constatar a ocorrência tanto da mucosite quanto da perda de peso acentuada em curto período de tempo em pacientes com câncer nas vias aerodigestivas superiores foi determinante para a escolha do tema: apesar da correlação direta entre mucosite e perda de peso, não se sabe qual delas precede a outra, o que leva à escolha de um algoz para essa situação.

A busca de novas substâncias potencialmente eficientes e de menor custo para tratar problemas nutricionais decorrentes de mucosite, como o selênio e a vitamina E, já é hoje empreendida por diversos grupos. A vitamina E vem sendo testada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (Worthington et al., 2004, Bairati et al., 2005, Ferreira et al., 2004).

Assim, impõe-se a necessidade de identificar o tratamento nutricional mais adequado a pacientes com mucosite, sendo este um dos principais objetivos do estudo que deu origem à presente dissertação.

A escolha da amostragem do presente estudo fundamentou-se no IMC e na terapêutica aplicada ao paciente (radioterapia e quimioterapia). Como se sabe, pacientes com IMC baixo apresentam maior predisposição para a mucosite (Chencharick et al., 1983), o que justifica a estratificação segundo

o IMC. Sabe-se também que o tipo de tratamento oncológico, sua dose e local de aplicação interferem no aparecimento da mucosite e no quadro clínico geral do paciente. Justifica-se, assim, que a estratificação considere a utilização da radioterapia tanto isoladamente quanto de modo simultâneo com a quimioterapia. Contudo, nas referências em que se baseou este estudo, não se encontrou estratificação semelhante.

Alguns estudos apontam o IMC como importante parâmetro de avaliação em suplementações dietéticas enquanto outros envolvem pacientes com algum tipo de câncer, seja ele de cabeça e pescoço ou não (Isenring et al., 2007; Newman et al., 2008; Liu, A. S. et al., 2006;) Contudo, sua utilização como método único para avaliar o estado nutricional de um indivíduo é questionada. Sabe-se que o ideal é usar o IMC aliado a outros métodos de avaliação antropométrica, como pregas cutâneas, bioimpedâncias, circunferências, entre outros. Além disso, para as classificações segundo o IMC, é importante levar em consideração a faixa etária e o gênero.

A heterogeneidade da amostra, principalmente no que se refere à ampla faixa etária (entre 18 e 82 anos), também dificultou a classificação do IMC ajustado para idade. Como nossa amostra era composta, em sua grande maioria, por homens adultos, o gênero também não foi levado em consideração na classificação pelo IMC. Apesar dessas limitações, a faixa de classificação para IMC adotada neste estudo (18,5 a 24,9 kg/m²) possibilitou a comparação com os grupos selecionados, bem como com outros estudos (Unsal et al., 2006).

No parâmetro distribuição por faixa etária, vale lembrar que toda a amostra foi constituída por adultos (indivíduos com idade superior a 18 anos), sendo alguns deles idosos. O ponto de corte utilizado permitiu diferenciá-los em indivíduos menores de 60 anos e indivíduos maiores ou na faixa dos 60 anos, como nos estudos de Vartanain et al., (2004) e Carvalho *et al.*, (2005). Considerando-se essa faixa etária, observou-se que a distribuição dos pacientes foi similar entre os grupos selênio e vitamina E.

O estadiamento é uma avaliação clínica do tamanho do tumor, da presença de linfonodos e de metástase. Embora a distribuição dos casos, considerando-se o estadiamento, tenha sido diferente entre os grupos selênio e vitamina E, observamos neste estudo que ele não interferiu na presença nem no grau de mucosite ou na perda ponderal desses pacientes ao longo do tratamento (Anexo E).

Os pacientes da amostra deste estudo submeteram-se a dois tipos de equipamento de radioterapia: o cobalto 60 e o acelerador linear. Aproximadamente um terço dos pacientes foram submetidos à máquina de cobalto 60 e os demais, ao acelerador linear.

Método mais antigo de radioterapia, o cobalto 60 traz graves efeitos colaterais aos pacientes quando comparado a outros tipos de tratamento. Seu uso, apesar disso, ocorre devido à falta de recursos, o que inviabiliza métodos de tratamento mais adequados e dispendiosos, como o acelerador linear e o Intensity Modulated Radiation.Terapy – IMRT. Vale ressaltar que neste estudo a amostra de pacientes foi distribuída de maneira semelhante entre os tipos de aparelhagem.

Para a dose empregada na lesão primária de radioterapia, o conjunto amostrado se dividiu em dois grupos: o dos pacientes que receberam dose abaixo de 6.500 Gy e o dos pacientes aos quais foi dada uma dose acima de 6.500 Gy.

Dos pacientes que receberam a quimioterapia como parte do tratamento, a maioria (de 70% a 85%) submeteu-se a ela de 21 em 21 dias.

Uma série de fatores contribui para que o paciente se torne subnutrido. Tão grave durante o período de radioterapia quanto em outras fases do tratamento, a subnutrição gera interrupções da terapia, não permitindo que o paciente receba o tratamento adequado dentro do tempo de planejamento ideal, o que resulta na diminuição da taxa de cura (Fearon et al., 2001).

Considera-se relevante a perda ponderal superior a 5% no primeiro mês de tratamento e superior a 7,5% no segundo mês. Tanto os indivíduos do grupo selênio quanto os do grupo vitamina E apresentaram perda de peso no primeiro mês; a diferença entre os grupos, porém, não foi significativa.

Alguns pacientes já se apresentavam desnutridos antes da cirurgia, devido à anorexia causada pelo próprio tumor. Os requerimentos energéticos do paciente com câncer também aumentam, porém a maioria não atende a esse aumento, o que leva à perda de peso (Barak et al., 2002). A cirurgia também é um fator que contribui para a perda peso, faz que o paciente já inicie o tratamento de radioterapia em estado de subnutrição.

Segundo Oates et al. (2008), grande número de doentes apresenta-se subnutrido logo no início do tratamento radioterápico, após cirurgias de

remoção do tumor, uma vez que já se encontravam nesse estado na fase pré-operatória.

O estudo de Newman et al. (1998) demonstra que a maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço tem perda superior a 10% de seu peso por mudança na alimentação, decorrente de disfagia. No estudo a que se refere esta dissertação, observou-se algo semelhante: ao final da suplementação com selênio ou com vitamina E, dois meses após o início do tratamento oncológico: os pacientes de ambos os grupos apresentaram perda de peso superior a 10%.

Doze pacientes (21,8%) apresentaram perda significativa (superior a 10%) no segundo mês. Trata-se, porém, de um número percentualmente menor que o observado por Beaver et al. (2001), que, avaliando 249 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia, identificaram perda de peso grave em 32,7% dos casos.

Alguns estudos observam que a perda ponderal que excede os 20% pode estar associada ao aumento de morbidade e mortalidade (Goodwin et al., 1993, Schueren et al., 1998). Como o tratamento radioterápico por si já induz esse estado de imunossupressão, os pacientes com câncer têm uma redução da qualidade de vida e diminuição da sobrevida (Liu, et al., 2006; Lopez et al., 1994).

Os Pacientes precisam ser avaliados nutricionalmente antes, durante e após o processo cirúrgico e o tratamento radioterápico, para que se possa melhorar a qualidade do tratamento, diminuir a perda ponderal, as seqüelas

e morbidades que possam acometê-los, a fim de que se possa oferecer-lhes uma qualidade de vida melhor.

As ressecções de parte do aparelho mastigatório às quais os pacientes são submetidos também provocam sequelas funcionais, as quais agravam ainda mais o estado nutricional. Aqueles que se encontram em bom estado nutricional apresentam melhor recuperação após cirurgia de grande porte que preceda o início da radioterapia (Martin et al., 2003).

Conforme se verifica, as perdas de peso são constantes quando os pacientes são submetidos a esse tipo de tratamento oncológico. Todavia, por se tratar de pacientes com muito baixo poder aquisitivo, não se dispunha de outro recurso para uma análise melhor senão sua inserção em um programa que fornecesse assistência, como o serviço odontológico. Um dos principais fatores de risco associados à desnutrição é a falta de recursos financeiros para aquisição de alimentos, em quantidade e qualidade, agravada pelo fato de que os pacientes desconhecem a importância de uma alimentação balanceada (Liu et al., 2006).

A mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço ainda é um problema decorrente do tratamento oncológico, constituindo-se numa das complicações mais comuns entre os pacientes com esse tipo de câncer (Jham et al., 2006; Shih et al., 2002).

Em um período prévio a este trabalho, observou-se em pacientes avaliados semanalmente no mesmo ambulatório frequência de mucosite de 93% (noventa e três), dos quais 10,3% (dez) classificaram-se entre grau 0 e

grau 1; 72,5% (setenta e dois) grau 2 e 17,2%.(dezessete) entre grau 3 e grau 4.

A comparação dos grupos selênio e vitamina E no que diz respeito à ocorrência de mucosite após a suplementação permite concluir que a quantidade de pacientes com mucosite foi semelhante; a maioria dos pacientes apresentou mucosite, sendo 89,1% do grupo A (selênio) e 87,2% do grupo B (vitamina E). Esses percentuais elevados, quando comparados com controle histórico, indicam que nenhum dos tratamentos foi eficiente na prevenção da mesma.

Alguns estudos que avaliaram diversos métodos para prevenção da mucosite, como α -tocoferol, β -caroteno, povidone-iodine, clorexidina, bochecho com sal, alopurinol e GM-CSF, apresentam resultados diferentes aos verificados neste estudo (Bairati et al., 2005; Adamietz et al., 1998; Sung et al., 2007).

Bairati et al. (2005) realizaram um estudo randomizado com 540 pacientes que receberam alfatocoferol (400 IU/d) e betacaroteno (30 mg/d) ao longo da terapia e até três anos após o tratamento) e concluíram que a suplementação com altas doses de alfatocoferol e betacaroteno durante a terapia com radiação pode reduzir a gravidade dos efeitos adversos durante o tratamento (Bairati et al., 2005). Adamietz et al. (1998) avaliaram o efeito profilático do povidone-iodine na prevenção da mucosite oral induzida pela radioquimioterapia e constataram que esse tratamento produz redução da mucosite.

Üçüncü et al. (2006) utilizaram a dosagem de 40 mg/kg/dia para avaliar os efeitos da vitamina E na mucosite decorrente de tratamento radioterápico em ratos. Os resultados obtidos demonstraram que a vitamina E em combinação com a L-carnitina não melhorou a mucosite. Outro estudo, realizado em humanos, mostrou que a vitamina E na quantidade de 1.000 IU/dias (aproximadamente 800mg/dia) aliada à pentoxifilina (PTX) promoveu redução dos efeitos deletérios da radioterapia em um período de seis meses (Delanian et al., 1999).

A suplementação utilizada no estudo de que trata esta dissertação foi de 400 mg para vitamina E, semelhante à de outros estudos, como o realizado por Ferreira et al. (2004), em que o grupo de pacientes suplementados com vitamina E apresentou redução não só do grau de mucosite, mas também da ocorrência da doença, quando comparado com o grupo de indivíduos que recebeu placebo (Ferreira et al., 2004).

Outro estudo, realizado com crianças no Canadá, utilizou doses tópicas de 800 mg/dia por um período de 2 semanas e não demonstrou efeitos benéficos na prevenção ou redução da mucosite nas crianças em fase de quimioterapia (Sung et al., 2007).

Como se pode ver, o tempo e a dosagem do tratamento com vitamina E parecem influenciar os resultados. Assim, é possível sugerir que a ausência de resultados positivos no grupo com selênio do presente experimento pode ter sido influenciada por esses fatores.

A contradição de resultados parece marcar também os estudos de metanálises que copilam diversos trabalhos realizados em todo o mundo, de

modo a auxiliar no direcionamento e aplicação de diretrizes clínicas. Uma metanálise feita recentemente com o objetivo de avaliar a efetividade das intervenções no tratamento da mucosite oral chegou à conclusão de que a vitamina E não exerce o efeito benéfico demonstrado por outros estudos (Clarkson et al., 2008). Outra metanálise desses mesmos autores, realizada em 2004, demonstrou que a vitamina E pode apresentar efeitos benéficos na prevenção da mucosite (Worthington et al., 2004). Cabe ressaltar que essa metanálise foi o estudo de referência para utilização da vitamina E como possível prevenção da mucosite do ambulatório de câncer de cabeça e pescoço na Faculdade de Odontologia da UFMG e, portanto, como controle do estudo a que se refere esta dissertação.

Os resultados encontrados neste estudo foram semelhantes à metanálise feita em 2008 (Clarkson et al., 2008).

Além da vitamina E também se avaliou neste estudo a eficácia do mineral selênio na prevenção da mucosite. Os resultados encontrados, como se afirmou anteriormente, foram semelhantes aos resultados do grupo vitamina E. Não foi evidenciado nenhum resultado significativo para a proteção da mucosa nos pacientes com mucosite. No entanto, cabe ressaltar que a grande maioria dos pacientes com mucosite nesse grupo, assim como o grupo vitamina E, encontravam-se distribuídos, segundo o grau de mucosite, principalmente nos grupos de grau 1 e 2.

Até o presente momento, poucos são os estudos randomizados que avaliam os efeitos do selênio na mucosite. Sabe-se que esse mineral vem sendo estudado na prevenção de diversos tipos de câncer, bem como na

recorrência dessa doença e na prevenção do segundo tumor primário (Bairati et al., 2005, Cao et al., 2004).

Além de constatar que a maioria dos pacientes da amostra apresentou mucosite, foi importante avaliar também o grau de sua manifestação.

Nos grupos selênio e vitamina E de pacientes tratados na Faculdade de Odontologia da UFMG, a maioria apresentou mucosite de grau 2 (82,6% para ambos os grupos), enquanto apenas 8 indivíduos de cada grupo apresentaram mucosite de grau 3 e 4.

No estudo de Bairati et al. (2005), a mucosite de grau 2 afetou 65,8% dos 272 pacientes que estavam recebendo suplementação de α -tocoferol e β -caroteno e 64,3% dos pacientes do grupo placebo. No estudo de Adamietz et al. (1998), também já referido, 55% do total de pacientes apresentaram mucosite de graus 1 e 2.

Correlacionando-se perda de peso e grau de mucosite, sabe-se que quanto maior o grau de mucosite maior será a predisposição para a perda de peso. No entanto, não é possível estabelecer um algoz para tal situação, uma vez que não se sabe se a mucosite ocorre em decorrência da perda de peso, ou vice-versa.

Correlacionando-se o aparecimento de mucosite e a suplementação com selênio e vitamina E, observou-se que a mucosite ocorreu concomitantemente nos dois tipos de tratamento. E que também se manifestou, independentemente do grupo, em 50% dos pacientes.

Baseando nos resultados observados em nosso estudo a suplementação nutricional dos pacientes com selênio ou vitamina E não foi eficiente para prevenir, amenizar, retardar ou tratar a mucosite.

Estudos futuros deverão ser feitos para que se avaliem novas drogas para atuação na prevenção, atenuação da mucosite decorrente do tratamento radioterápico.

6. CONCLUSÕES

Nas condições deste estudo concluímos que

1. A suplementação com vitamina E e selênio apresentou resultados semelhantes, isto é, eles não tiveram efeitos benéficos na prevenção da mucosite causada pela radioterapia e/ou quimioterapia em pacientes com neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores.
2. O mineral selênio não retardou o aparecimento da mucosite, não reduziu seu risco nem sua intensidade em relação à vitamina E.

7. ANEXOS

ANEXO A

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
A	B	A	A
A	A	A	B
B	A	A	B
A	B	B	B
B	B	A	A
A	A	B	A
B	A	B	B
B	B	B	A
A	A	A	B
A	B	A	A
A	A	B	A
B	A	A	B
A	B	B	B
B	B	A	A
B	A	B	A
B	B	B	B
A	A	B	A
B	A	A	A
A	B	B	A
A	A	A	B
B	B	A	A
B	A	B	B
A	B	A	B
B	B	B	B
A	B	A	A
B	A	B	A
B	B	A	B
B	A	A	A
A	A	B	B
A	B	B	A

1. Estrato de radioterapia sem quimioterapia com baixo IMC*
2. Estrato de radioterapia sem quimioterapia eutrófico ou acima do peso
3. Estrato de radioterapia com quimioterapia com baixo IMC*

4. Estrato de radioterapia com quimioterapia eutrófico ou acima do peso

A – Grupo

B – Grupo

* IMC (Índice de Massa Corporal)

ANEXO B**Nome do paciente**

1. Prontuário: _____ Data: ____ / ____ / ____ Ca: _____

2. ID: _____

3. Sexo: (1) masculino (2) feminino

4. Idade: _____

5. Cor: (1) leucoderma (2) feoderma (3) melanoderma

6. Encaminhamento () pré-cirurgia () pós-cirurgia

Cirurgia

Data: ____ / ____ / ____ () Não operado

14. Técnica: (1) glossectomia parcial (2) hemiglossectomia
 (3) glossectomia total (4) pelveglossectomia
 (5) pelveglossomandibulectomia (6) hemimandibulectomia
 (8) cordectomia (7) laringectomia supraglótica
 (9) laringectomia fronto-lateral (10) hemilaringectomia
 (11) laringectomia total (12) faringolaringectomia total
 (13) outras

Radioterapia

Está em radioterapia? () Sim () Não

Em qual hospital? _____

Equipamento: (1) cobalto 60 (2) acelerador linear

Data de início: ____ / ____ / ____ Data de término: ____ / ____ / ____

Dose total para lesão primária: _____ cGy (sessões x cGy)

Dose total supraclavicular: _____ cGy (sessões x cGy)

Área irradiada: (1) cérvicofacial esquerdo (2) cérvicofacial direito
 (3) Cervical esquerdo (4) Cervical direito (5) Fossa supraclavicular
 (7) Facial direito (8) Facial esquerdo (9) outros

Quimioterapia

Está em Quimioterapia? () Sim () Não

Número de sessões: () 3 () 4 () 5 () 6 () 7

Frequência: () semanal () 21 em 21 dias () 28 em 28 dias () outro _____

Qual é a droga utilizada? _____

Mucosite

Presença de mucosite? () Sim () Não

Em qual semana? () 1ª () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª () 7ª () 8ª

Em que grau? () 1 () 2 () 3 () 4

Peso e outros

Data da cirurgia ____/____/____

Apresenta baixo peso? () Sim () Não

Apresentou baixo peso antes da cirurgia? () Sim () Não

Quanto tempo ficou com sonda? _____

Medicação

Está tomando algum analgésico ou anti-inflamatório? () Sim () Não

Qual ou quais? _____

Avaliação antropométrica

Peso: _____ Altura: _____ Altura 2: _____ IMC: _____

Classificação: _____

ANEXO C**Controle Semanal de presença ou não de mucosite**

Nome: _____

Grupo A () ou Grupo B ()

Grau de mucosite	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana	6ª semana	7ª semana	8ª semana
Sem mucosite								
Grau 1								
Grau 2								
Grau 3								
Grau 4								

Nome: _____

Grupo A () ou Grupo B ()

Grau de mucosite	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana	6ª semana	7ª semana	8ª semana
Sem mucosite								
Grau 1								

Grau 2								
Grau 3								
Grau 4								

Nome: _____

Grupo A () ou Grupo B ()

Grau de mucosite	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana	6ª semana	7ª semana	8ª semana
Sem mucosite								
Grau 1								
Grau 2								
Grau 3								
Grau 4								

ANEXO D**Cálculo do IMC:**

$$\text{IMC} = \text{Peso} / (\text{Altura})^2$$

Classificação do IMC para pacientes de 18 a 64 anos do sexo feminino e masculino

CATEGORIA	IMC
Abaixo do Peso	Abaixo de 18,5
Peso Normal (Eutrófico)	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25,0 a 29,9
Obesidade Grau I	30,0 a 34,9
Obesidade Grau II	35,0 a 39,9
Obesidade Grau III	40 ou acima

FONTE: OMS, 1997

Classificação do IMC para pacientes Idosos (> 65 anos)

CATEGORIA	IMC
Desnutrição III	Menor que 16
Desnutrição II	16 a 17,9
Desnutrição I	18 a 18,5
Normalidade	18,5 a 24,9
Pré-obeso	25 a 29,9

FONTE: OMS, 2000

ANEXO E

Mucosite	Estadiamento clínico				p
	EC I/II		EC III/IV		
	n	%	n	%	
Não	1	8,3	10	13,9	1,000
Sim	11	91,7	62	86,1	
TOTAL	12	100,0	72	100,0	

Perda ponderal acima de 5% no 1º mês	Estadiamento clínico				p
	EC I/II		EC III/IV		
	n	%	n	%	
Sem alteração	11	91,7	55	82,1	0,679
Perda	1	8,3	17,9	17,9	
TOTAL	12	100,0	72,9	100,0	

Perda ponderal acima de 7,5% no 2º mês	Estadiamento clínico				p
	EC I/II		EC III/IV		
	n	%	n	%	
Sem alteração	5	55,6	30	76,9	0,194
Perda	4	44,4	9	23,1	
TOTAL	9	100,0	39	100,0	

Grau de mucosite	Estadiamento clínico				p
	EC I/II		EC III/IV		
	n	%	n	%	
Ausente/G1	3	25,0	14	19,7	0,677
G2	8	66,7	44	62,0	
G3/G4	1	8,3	13	18,3	
TOTAL	12	100,0	71	100,0	

ANEXO F**TERMO DE CONSENTIMENTO**

(de acordo com a Resolução 196, de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

A pesquisa **Efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos das vias aerodigestivas superiores submetidos a radioterapia**, sob responsabilidade da pesquisadora Simone Brasil Santos, tem por objetivo pesquisar o efeito da vitamina E e do selênio na prevenção de mucosites.

Procedimento: O Paciente será avaliado toda semana. O Paciente receberá o suplemento vitamínico (ou o selênio ou a vitamina E) de 15 em 15 dias. Ele tomará o suplemento todos os dias, não podendo deixar de ingeri-lo um dia sequer. O procedimento não oferece riscos à integridade física, mental ou moral do paciente e nem causa nenhum efeito colateral. A pesquisadora se compromete a não identificar o paciente e manter o caráter confidencial das informações, bem como a não utilizá-las em prejuízo das pessoas envolvidas. Os resultados e as informações obtidos nesta pesquisa poderão ser divulgados e publicados em eventos e periódicos científicos, resguardando-se a identificação do(a) paciente(s).

Fica assegurada ao paciente a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso lhe

traga algum prejuízo. O paciente terá acesso aos resultados e às informações da pesquisa, assim como ao esclarecimento de eventuais dúvidas.

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido (a) pela pesquisadora, eu, _____, RG _____, consinto em participar desta pesquisa.

Belo Horizonte..... de de

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora

Dados para contato:

Simone Brasil Santos: sibrasils@yahoo.com.br / (0xx31) 8866 8442

Professora Addah Freire: addahfreire@gmail.com / (0xx31) 9278 1929

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP – UFMG)

Av. Presidente Antonio Carlos Luz, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Belo Horizonte – MG

ANEXO G

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 408/06

Interessada: Profa. Addah Regina da Silva Freire
Depto. De Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas
Faculdade de Odontologia-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 08 de novembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado "**O efeito da Vitamina E e Selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos das vias aerodigestivas superiores submetidos à radioterapia**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Ao
Departamento de Radiologia

PROTOCOLO
Local: Ps. Graduação
Recebido por: [assinatura]
Data: 17/06/08

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 11/06/08, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0430/08**, intitulado: **"O EFEITO DA VITAMINA E e SELÊNIO NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE EM PACIENTES COM TUMORES MALIGNOS DAS VIAS AERODIGESTIVAS SUPERIORES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA"**.

No que tange sua parte empírica está sendo desenvolvido na **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 08.11.06.

Pesquisador (a) Responsável: **DR. ANDRÉ LOPES CARVALHO**

Pesquisador (a) Executante: **SRA. SIMONE BRASIL SANTOS**

CAPPesq, 11 de junho de 2008.

Ciente,
[assinatura]
Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador da Pós-Graduação
Área de Oncologia
FMUSP

[assinatura]
PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

8. REFERÊNCIAS

1. Adamietz IA, Rahn R, Bottcher HD, Schafer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Sup Care Cancer*. 1998; 6:373-7.
2. Aldelstein DJ. Systemic chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:2151-63.
3. Amaya-Farfan J, Domene S M A, Padovani RM DRI: síntese comentada das novas propostas sobre recomendações nutricionais para antioxidantes. *Rev Nutr*. 2001;1:71-8.
4. Andrews N, Griffiths C. Dental Complications of Head and Neck Radio therapy: Part 1. *Australian Dental J*. 2001;46:88-94.
5. Andrews N, Griffiths C. Dental Complications of Head and Neck Radio therapy: Part 2. *Australian Dental J*. 2001;46:174-82.
6. Bairati I, Meyer F, Gélinas M, et al. Randomized trial of antioxidant Vitamins to prevent Acute Effects of Radiation Therapy in head and neck câncer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:5805-13.
7. Bairati I, Meyer F, Gélinas M et al. A randomized trial of antioxidant Vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Nat Cancer Inst*. 2008;97:481-8.
8. Barak N, Wall-Alonso E, Sitrin M D. Evaluation of stress factors and body weight adjustment currently used estimate energy expenditure in hospitalized patients. *J Parenteral Enteral Nutr*. 2002;26:231-8.
9. Barasch A, Safford M. Oral cancer and oral effects of anticancer therapy. *Mt Sinai J Med*. 1998;65:370-7.
10. Beaver M, Matheny K E, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy" *Otol Laryng Head Neck Surg*. 2001;125:645-8.
11. Becker E M, Nissen LR, Skibsted LH. Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects. *Euro Food Res Technol*. 2004;219:561-71.
12. Boracks S, Chilvarquer I, Panella J. Radiomucosite: contribuição ao estudo dos efeitos das radiações ionizantes na mucosa bucal normal de pacientes portadores de carcinoma espinocelular submetidos ao tratamento radioterápico. *Rev Odontol UNICID*. 2000;12:149-61.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2008: Incidencia de câncer no Brasil [on-line]. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.

14. Cao S, Durrani FA, Rustum YM. Selective modulation Of the therapeutic efficacy of anticancer drugs by selenium containing compounds against human tumor xenografts, *Clin Cancer Res.* 2004;10:2561-9.
15. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA , Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Câncer.* 2005;114:806-16.
16. Chencharick JD, Mossman KL. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer.* 1983;51:811-5.
17. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Intervention for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (review). *Cochrane Collaboration.* 2008;2:1-42.
18. Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. Serum retinol, beta-carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer of specific Sites. *Am J Epidemiol,* 1992;135:115-21.
19. Cooper JS, Pajak T, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Eng J of Med.* 2004;350:1937-44.
20. Cotrim TH. Acompanhamento nutricional de pacientes em radioterapia e quimioterapia. In: Ikemori EHA., Oliveira T. *Nutrição em oncologia.* São Paulo: Tecmedd; 2003.p.205-18.
21. Coutinho V. Castanha do Pará como suplemento alimentar. , São Paulo, set. 2000 [Acesso em: 7 de jan. 2006]. Disponível em: www.usp.br/agen/bols/2000/rede599.htm.
22. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix J-L. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol.* 1999;17:3283-90.
23. Devlin TM. *Manual de Bioquímica com correlações clínicas.* 4a ed. São Paulo:Edgard Blucher; 1998, p.1007.
24. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47-95.
25. Evidence based practice information sheets for health professionals. prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients. *Best Practice* 1998;2 :1-6.

27. Fearon K, Barber M, Moses AG. The cancer cachexia syndrome. *Surg Oncol Clin North Am.* 2001;10:109-26.
28. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Filho AB, Ilha L. Protective effect of alpha-thocopherol in head and neck cancer radiation – induced mucositis: a double-blind randomized trial. *head neck.* 2004;313-21.
29. Flohé RB. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad Biol Med.* 1999;27:951-65.
30. Forastiere AA, Koch WM, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer, *New Engl J Med.* 2001;34:1891-900.
31. Foster LH, Sumar S. Selenium in health and disease: a review”. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1997; 37: 211-28.
32. Fox T, Fairweather-tait S J. Selenium. In Hurrell, R. (ed.) *The mineral fortification of foods.* Leatherhead Publishing. 1999; 2: 1-44,.
33. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science.* 1978; 201: 875-80.
34. Giordano F. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J. Clin. Invest.,* 2005; 115 :500-8.
35. Goodwin WJ, Byers PM. Nutritional Management of the head and neck cancer patient. *Update Otolaryngol Head Neck Surg II.* 1993;77:597-610.
36. Hennekens CH. Antioxidant vitamins and cancer. *Am J Med.* 1994;26:97.
37. Isenring EI, Bauer JD, Capra S. Nutrition Support Using The American Dietetic Association Medical Nutrition Therapy Protocol for Radiation Oncology Patients Improves Dietary Intake Compared With Standard Practice. *J Am Dietetic.* 2007;107:404-12.
38. Jham BC, Freire ARS. Oral Complication of radiotherapy in the head and neck. *Rev. Bras. de Otorrinolaringol.* 2006; 72:704-8.
39. Kostler WJ, Hejna, M, Wenzel C., Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for Prevention and Treatment. *CA A Cancer J for Clin.* 2001;51:290-315.

40. Köhrle J, Flohé BR, Böck A. Selenium in biology. facts and medical perspectives. *Biol. Chem.* 2000;381:527-33.
41. Kucuk O, Ottery FD. Dietary supplements during cancer treatment. *Integrating Nutrition Into Your Cancer program.* 2002: pp. 22-30.
42. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin N Am.* 2008;52:61-77.
43. Lamsonl, DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Alternative Med Rev.* 1999;4:304-29.
44. Lederer J. Alimentação e câncer. 3a ed. São PauloManole Dois; 1990.
45. Liu AS, Tsai WC, Wong YK, Lin JC, Poon CK, Chao S. *et al.* Nutritional factors and survival of patients with oral cancer. *Head neck.* 2006;28:998-1007.
46. Leite HP, Sarni SS. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. *Rev Bras Nutr Clin.* 2003;18:87-94.
47. Lopez MJ, Robinson P, Madden T, Highbarger T. Nutritional support and prognosis in patients with head and neck câncer. *J Surg Oncol.* 1994; 55:33-6.
48. Márcia E. *et al.* Nutricional evaluation and dietetic care in câncer patients treated with radiotherapy: prospective study. *Nutrition.* 1991;7:205-9.
49. Martin CV, Fernandez MEP, San JCR, Tapia MR, Domínguez JC Postoperative nutrition in patients with head and neck cancer. *Nutri hosp.* 2003; 18: 243-7.
50. Meyer KB, Madias NE. Cisplatin Nephrotoxicity. *Miner Electrol. Metab.* 1994; 20: 201-13.
51. Meister A, Anderson ME. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo *Ann. Rev. Biochem* 1983;52:711.
52. Moreira NA, Bueno AC, Magalhães CS, Freire A RS. Aspectos periodontales de pacientes sometidos a la radioterapia em región de cabeza y cuello. *Fundación J. J. Carrazo.* 2007;24:27-31.
53. Murad AM, Katz A. Oncologia clínica: bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: Koogan;1996.
54. Namiki M. Antioxidant/antimutagens in food. *J of Nutr.* 1990;29:273-300.

55. Nayel H, El-Ghoneimy E, El-haddad S. Impact of nutritional supplementation on the treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition*. 1992; 8:13-18.
56. Newman LA, Vieira F, Schwiezer V, Samant S, Murry T, Woodson G, et al. Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:589-92.
57. Novaes PERS. *Radioterapia. Bases da oncologia*. São Paulo: Ed. Marina; 1998.
58. Oates J, Clark JR, Read J, Reeves N, Gao K, Brien C. Integration of prospective quality of life and nutritional assessment as routine components of multidisciplinary care of patients with head and neck cancer. *ANZ J Surg*. 2008;78:34-41.
59. Ohm KEO, Wahlin Y, Sjoden P. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Supp Care Cancer*. 2001;9: 247-57.
60. Oliveira T, Angelis EC. Terapia nutricional e reabilitação do paciente com câncer de cabeça e pescoço. In: Ikemori EHA; Oliveira T. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Tecmedd; 2003 p. 83-108.
61. Olszwerwer E. Radicais livres em medicina. São Paulo, *Fundo Editorial Byk*;1995. Cap.2, p.204-8.
62. Oriani G, Corino C, Pastorelli G, Pantaleo ., Ritieni A, Salvatori G. Oxidative status of plasma na muscle in rabbits supplemented with dietary vitamin E. *J. Nutr. Bioch*. 2001;12:138-43.
63. Polisen C. Nutrition concerns with the radiation therapy patient. In: McCallum P, Polisen C, editors. *The clinical guide to oncology nutrition*. Chicago: *American Dietetic Association*; 2000. p. 70-8.
64. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
65. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring Oral Mucosites. *Oral Oncol*. 1998;34:63-71.
66. Peterson, DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol*. 1999;11:261-6.

67. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355:949-55.
68. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care*. 2002;11:33-43.
69. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA, Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids*. 1995;30:277-90.
70. Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. *Sup Care Cancer*. 1999;7:71-4.
71. Reinhold H, Biltz W. Serum selenium levels in patients with malignant melanoma. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1989;69:132-36.
72. Rover I Jr. Hoehr NF, Vellasco AP, Kubota LT, Sistema Antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Química nova* 2001;24:112-119.
73. Russo G, Hadad R, Posner M, Machtay M. Radiation Treatment Breaks and Ulcerative Mucositis in Head and Neck Cancer. *The Oncologist*. 2008;13:886-98.
74. Schueren MAE, Flier BME, Riezebos RK, Scholten PET, Quak JJ, Snow GB, et al. Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. *Clin Nutr*. 1998;17:107-11.
75. Shah J P, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck". *CA Cancer J Clin*. 1995;45:352-68.
76. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *ONF* 2002;29:1063-80.
77. Simone JV Oncologia. In: Goldman L, Bennet JC, *Tratado de medicina interna*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A; 2001. p. 1144-51.
78. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* . 2004;100:1995-2025.

79. Spetch L. Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem. *Supp Care Cancer*. 2002;10:36-9.
80. Stoker R, Bowry VW, Tocopherol-mediated peroxidation of lipoprotein lipids and its inhibition by co-antioxidants. In: Cadenas, E., Packer, L. *Handbook of antioxidants*. New York: Marcel Decker; 1996. p. 27-41.
81. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, *et al*. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients. *Eur J Cancer* 2007;43:1269-75.
82. Thomas SR, Neuzil J, Mohr D, Stocker R. Coantioxidants make α -tocopherol an efficient antioxidant for low density lipoprotein. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62:1354-7.
83. Thurnham DI. Antioxidants and prooxidants in malnourished populations. *Cambridge J*. 1990;49:247-59.
84. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame d, Fuchs HJ, Gwede CK, *et al*. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66:253-62.
85. Üçüncü H, Ertekin M, Yörük Ö, Sezen O, Özkan A, Erdogan F, *et al*. Vitamin E and L-carnitina, separately or in combination in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression a controlled study in a rat model. *J. Radiat Res*. 2006;47:91-102.
86. Unsal D, Montes B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy. *Am J Of Clin Oncol*. 2006;29:183-8.
87. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AVM, Melo RL de, Correia LM, Köhler HF, *et al*. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1209-13.
88. Vikram B. Adjuvant therapy in the head and neck cancer. *CA Cancer J Clin*. 1998;48:199-209.
89. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Collaboration*. 2004.