

DALIANA QUEIROGA DE CASTRO GOMES

UTILIZAÇÃO DA GLUTAMINA NA PREVENÇÃO E NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA

Tese apresentada ao Programa Integrado de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal da Paraíba e Universidade Federal da Bahia, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Doutora em Odontologia. Área de concentração: Estomatologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Lino João da Costa

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia Cavalcanti Gonçalves De Biase

JOÃO PESSOA
2006

DALIANA QUEIROGA DE CASTRO GOMES

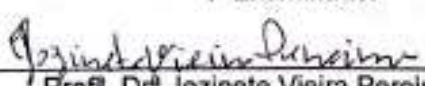
UTILIZAÇÃO DA GLUTAMINA NA PREVENÇÃO E NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA

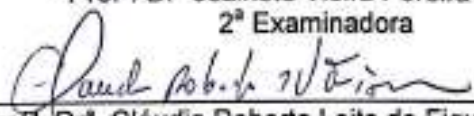
Aprovada em: 19/12/2006.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lino João da Costa - UFPB
Orientador

Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy - UEPB
1º Examinador


Profª. Drª Jozinete Vieira Pereira - UEPB
2ª Examinadora


Profª. Drª. Cláudia Roberta Leite de Figueiredo - UFPB
3ª Examinadora

Profª. Drª. Eliane Marques Duarte de Souza - UFPB
4ª Examinadora

G633u Gomes, Daliana Queiroga de Castro
Utilização da glutamina na prevenção e no controle
da mucosite oral radioinduzida/Daliana Queiroga de
Castro Gomes-João Pessoa, 2006.
117p.
Orientador: Lino João da Costa.
Tese (doutorado) UFPB/CCS.
1. Mucosite Oral - câncer bucal 2. Radioterapia –
efeitos colaterais 3. Glutamina 4. Neoplasias Cabeça
e Pescoço.

UFPB/BC

CDU: 616.31-002.4(043)

Dedico este trabalho a

Todos os pacientes que, mesmo diante da possibilidade da morte, encontravam força, esperança e, principalmente, vontade de viver. Foi com todos vocês que eu aprendi que o mais importante da vida é o maior presente concedido pelo Pai Celestial: ESTAR VIVO e saber aproveitar as oportunidades.

Agradecimentos Especiais

A minha mãe pela incansável dedicação, pelo amor incondicional e pelos ensinamentos que contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

A minha querida avó Cessa, pelo exemplo de amor, humildade, simpatia e generosidade para com todos, indistintamente.

Ao Professor Lino João da Costa pela confiança, pelo estímulo e, sobretudo, pelos ensinamentos.

À Professora Rita De Biase pela amizade, disponibilidade e pronta atenção às minhas solicitações.

Agradecimentos

✚ *À Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), em especial, ao Professor Sílvio Romero (Chefe do Departamento de Odontologia da UEPB), pelo apoio, que contribui de forma decisiva, para conclusão deste estudo.*

✚ *As minhas colegas de disciplina Jozinete Pereira e Robéria Queiroz pelo apoio.*

✚ *À professora Maria Sueli que, ao lado da professora Rita De Biase, ensinou-me a gostar e valorizar a Estomatologia.*

✚ *À Coordenação do Programa Integrado de Pós-Graduação em Odontologia, em especial, ao Professor Ricardo Cavalcanti Duarte pelo exemplo de competência e profissionalismo.*

✚ *Ao Diretor do Hospital Napoleão Laureano, Dr. João Batista Simões, pela estrutura e suporte à Pós-Graduação.*

✚ *A toda equipe do Hospital Napoleão Laureano, médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, secretárias, e, em especial, as estagiárias do PROMO: Amanda de Araújo, Fernanda Leite e Laíza de Pontes pela colaboração no decorrer da pesquisa.*

✚ *À farmacêutica Célia Maria Buzzo pela dedicação na confecção da Glutamina.*

✚ *A Diogo Maia da Silva Mariz, meu namorado, pela compreensão, paciência e atenção dispensada neste período. TE AMO!*

✚ *As amigas Raquel Gomes e Rachel Queiroz, pela paciência e pelo carinho.*

✚ *A todos os colegas da Pós-Graduação, pela amizade e pelos inesquecíveis momentos de descontração.*

✚ *A todos os professores da Pós-Graduação pelos ensinamentos valiosos.*

✚ *Ao Professor José Natal Figueiroa, pelo trabalho estatístico.*

✚ *À bibliotecária Izabel França de Lima pelas orientações com relação à normatização do trabalho.*

✚ *Ao amigo Luiz André de Brito pela colaboração na elaboração do Abstract.*

RESUMO

Esta pesquisa propôs-se a avaliar a utilização da glutamina para prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida, em pacientes com Carcinoma Espinocelular de boca e orofaringe. Constituiu-se em um ensaio clínico, duplo cego, randomizado, controlado por placebo. Os pacientes foram distribuídos, consecutivamente, para dois grupos: o Grupo I (n=8) recebeu 2g de glutamina diluídos em 15ml de solução salina, enquanto o Grupo II (n=9) utilizou 15ml de soro fisiológico a 0,9%. Os pacientes foram orientados a realizar bochechos seguidos de eliminação do produto quatro vezes ao dia, todos os dias da semana durante a radioterapia e uma semana após a mesma. De acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde, que foi usada, nesta pesquisa, para estabelecer o grau de mucosite oral objetiva, 25% dos pacientes do Grupo experimental desenvolveram mucosite (grau 2), enquanto, no Grupo controle, a mucosite (graus 1,2,3) esteve presente em 88,9 % dos pacientes; a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,003$); no Grupo I a ocorrência de mucosite grau 2 diminuiu ao longo das semanas de tratamento radioterápico e, no Grupo II, as mucosites graus 1,2,3 aumentaram no decorrer dessas semanas; nenhum paciente que usou a glutamina desenvolveu mucosite severa (graus 3 e 4); entretanto, em 66,7% dos pacientes, que fizeram uso de soro fisiológico, a mucosite grau 3 esteve presente. Com relação à mucosite subjetiva, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo experimental e o de controle ($p = 0,061$), embora, nenhum paciente do Grupo I tenha desenvolvido mucosite oral subjetiva graus 3 e 4. Com base na amostra observada, concluiu-se que a glutamina preveniu o aparecimento da mucosite oral objetiva radioinduzida e reduziu significativamente a sua severidade e duração; além disso, no Grupo experimental observou-se coerência entre os achados da mucosite oral objetiva e subjetiva, com relação à severidade.

PALAVRAS-CHAVES: Mucosite Oral. Radioterapia. Câncer Bucal. Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Glutamina.

ABSTRACT

The purpose of this research was to evaluate the utilization of glutamine in prevention and control of radiation-induced oral mucositis in patients with oral and oropharynx Spinocell Carcinoma. It was constituted in a clinic experiment, double-blind, randomized, placebo-controlled. The patients were distributed consecutively in two groups: Group I (n=8) received 2g of glutamine diluted in 15ml of saline solution, while Group II (n=9) used 15ml of saline solution 0,9%. The patients were oriented to swish and then spit the mouthwash out four times daily during the radiotherapy and continued one week after the end of the therapy. According to the classification proposed by the World Health Organization, used in this research to establish the grade of objective oral mucositis, 25% of the patients of the experimental Group developed grade 2 mucositis, whereas, in the control Group, mucositis (grade 1, 2, and 3) was encountered in 88,9% of the patients; the difference between the two groups was statistically significant ($p=0,003$). In Group I the occurrence of grade 2 mucositis reduced through the weeks of radiotherapy; in the Group II, grade 1, grade 2, and grade 3 mucositis increased through these weeks; none of the patients who used glutamine developed grade 3 and grade 4 mucositis, however, in 66,7% of the patients who used saline solution grade 3 mucositis level 3 was encountered. With regard to subjective oral mucositis, it was not observed significant differences between the experimental Group and the control one ($p=0,061$), however, none of the patients in Group I had developed grade 3 and 4 subjective oral mucositis. Based on the observed sample, we concluded that glutamine prevented the emergence of radiation-induced objective oral mucositis and reduced significantly its severity and duration; moreover, in the experimental group, we observed coherence among the results found of objective and subjective oral mucositis with regard to severity.

KEY WORDS: Oral Mucositis. Radiotherapy. Mouth Neoplasms. Head and Neck Neoplasms. Glutamine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Conseqüências do desenvolvimento da mucosite oral.	28
Figura 2	Fases de desenvolvimento da mucosite oral.	31
Figura 3	Patobiologia da mucosite oral.	33

LISTA DE FOTOGRAFIAS

Foto 1	Bandeja utilizada para o exame físico intrabucal, contendo espelho clínico, espátula descartável e gaze estéril.	56
Foto 2	Recipientes plásticos utilizados para armazenar a suspensão de glutamina e o soro fisiológico	63

PRANCHA 1

Foto 3	Paciente após ressecção cirúrgica de CEC de rebordo alveolar.	94
Foto: 4	Radiografia panorâmica do paciente da Foto 3 pré radioterapia.	94
Foto 5	Paciente do Grupo II, na 5ª semana de radioterapia, com quadro de radiodermite.	94
Foto 6	Paciente do Grupo II, na 6ª semana de radioterapia, com quadro de radiodermite.	94
Foto 7	Paciente do Grupo II com queilite angular, na 3ª semana de radiação.	94
Foto 8	Paciente da Foto 7, na 5ª semana de radiação, apresentando cura da queilite, após uso de antifúngico.	94

PRANCHA 2

Foto 9	Paciente do Grupo II, na 5ª semana de radiação, com candidíase pseudomembranosa aguda no palato.	95
Foto 10	Paciente da Foto9, na 6ª semana de radiação, apresentado cura da candidíase, após a terapia antifúngica.	95

Foto 11	Paciente apresentando CEC de assoalho bucal antes da radioterapia.	95
Foto 12	Paciente da Foto 11 após radioterapia.	95
Foto 13	Paciente do Grupo II, na 3ª semana de radioterapia, com xerostomia.	95
Foto 14	Paciente do Grupo I, na 5ª semana de radioterapia, com xerostomia.	95

PRANCHA 3

Foto 15	Paciente do Grupo I apresentando MO grau 2 (WHO) no lábio inferior, na 3ª semana de radioterapia.	96
Foto 16	Paciente da Foto 15, na 4ª semana de radioterapia, após resolução da MO grau 2 (WHO), no lábio inferior.	96
Foto 17	Paciente do Grupo II apresentando MO grau 1 (WHO) na borda lateral esquerda da língua, na 3ª semana de radioterapia.	96
Foto 18	Paciente do Grupo II apresentando MO grau 2 (WHO) na borda lateral direita e no ventre da língua, na 5ª semana de radioterapia.	96
Foto 19	Paciente do Grupo II apresentando MO grau 3 (WHO) na mucosa jugal e no rebordo alveolar do lado direito, na 5ª semana de radioterapia.	96
Foto 20	Paciente do Grupo II apresentando MO grau 3 (WHO) no lábio inferior, associada à candidíase bucal, na 6ª semana de radioterapia.	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Agentes utilizados para abordagem da mucosite, classificação e, possível mecanismo de ação (adaptado).	39
Quadro 2	Características da Glutamina: nomenclatura, símbolo, nome químico, classificação, estrutura linear e estrutura tridimensional.	45
Quadro 3	Critérios de avaliação estomatológica (adaptado).	58
Quadro 4	Escala de Karnofsky e colaboradores (1951) para a avaliação do estado geral do paciente.	61
Quadro 5	Gradação da mucosite oral segundo o critério WHO.	62
Quadro 6	Classificação do IMC de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).	64

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição do grau de mucosite oral objetiva segundo a classificação da WHO nos Grupos I e II.	74
Gráfico 2	Distribuição do grau de mucosite oral subjetiva nos Grupos I e II.	75
Gráfico 3	Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0” e “mucosite grau 2” nos pacientes do grupo experimental (WHO).	77
Gráfico 4	Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1”, “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3” nos pacientes do grupo controle (WHO).	79
Gráfico 5	Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0” e “mucosite grau 1” nos pacientes do grupo experimental (critério subjetivo).	81
Gráfico 6.	Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1” e “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3” nos pacientes do grupo controle (critério subjetivo).	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes estudados de acordo com o gênero e a etnia.	66
Tabela 2	Distribuição dos pacientes estudados de acordo com o hábito.	67
Tabela 3	Distribuição dos pacientes estudados de acordo com as comorbidades.	67
Tabela 4	Perfil estomatológico dos pacientes.	68
Tabela 5	Distribuição dos pacientes com relação à realização de tratamento odontológico prévio à radioterapia.	69
Tabela 6	Distribuição do tumor em relação à sua localização e ao seu estadiamento clínico.	70
Tabela 7	Distribuição dos pacientes de acordo com terapia empregada e a dose administrada.	71
Tabela 8	Classificação dos pacientes com relação ao <i>Performance Funcional Karnofsky</i> .	72
Tabela 9	Principais estatísticas descritivas do IMC dos pacientes de acordo com o grupo de tratamento.	72
Tabela 10	Distribuição do grau de mucosite oral objetiva, segundo a classificação da WHO nos Grupos I e II.	73
Tabela 11	Distribuição do grau de mucosite oral subjetiva nos Grupos I e II	74
Tabela 12	Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite dos pacientes do grupo experimental (WHO).	75
Tabela 13	Probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0” e “mucosite grau 2”, nos pacientes do grupo experimental, de acordo com a semana de observação (WHO).	76
Tabela 14	Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite dos pacientes do grupo controle (WHO).	77

Tabela 15	Probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1”, “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3”, nos pacientes do grupo controle, de acordo com a semana de observação (WHO).	78
Tabela 16	Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite, dos pacientes do grupo experimental (critério subjetivo).	79
Tabela 17	Probabilidades previstas dos resultados “mucosite 0” e “mucosite grau 1” nos pacientes do grupo experimental, de acordo com a semana de observação (critério subjetivo).	80
Tabela 18	Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite, dos pacientes do grupo controle (critério subjetivo).	81
Tabela 19	Probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1”, “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3”, nos pacientes do grupo controle, de acordo com a semana de observação (critério subjetivo).	82
Tabela 20	Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de disgeusia e o tipo de infecção.	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC: Carcinoma Espinocelular	24
DNA: Ácido Desoxirribonucléico	31
EGF: Fator de Crescimento Epidérmico	38
FGF: Fator de Crescimento Fibroblástico	43
GM-CSF: Fator Estimulante de Colônia Granulocítico Macrofágico	38
GSH: Glutathione Redutase	49
GY: Gray	27
HuKGF: Fator de Crescimento para Ceratinócitos Humano	43
IL-1 β : Interleucina-1 β	32
IMC: Índice de Massa Corporal	64
KGF: Fator de Crescimento para Ceratinócitos	38
KPS: Karnofsky Performance Status	60
Laser: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation	41
MO: Mucosite Oral	20
NF - κ B: Fator Nuclear Kappa B	32
OMS: Organização Mundial de Saúde	27
PROMO: Programa Multidisciplinar de Odontologia Aplicada à Oncologia	52
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53
TNF - α : Fator de Necrose Tumoral - α	32
TNM: T=tumor, N=nódulo, M=metástase	57
WHO: World Health Organization	61

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
2.1 RADIOTERAPIA: terapia importante no tratamento do câncer bucal	26
2.2 MUCOSITE ORAL (MO): complicação complexa da terapia antineoplásica	29
2.3 GLUTAMINA: uma nova esperança para a prevenção e o controle da mucosite oral	45
3 PROPOSIÇÃO	52
4 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	53
4.1 POSICIONAMENTO ÉTICO DA PESQUISA	53
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	53
4.3 LOCAL PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO	54
4.4 POPULAÇÃO E SELEÇÃO DA AMOSTRA	54
4.5 MÉTODO	55
4.5.1 Critérios de Inclusão	55
4.5.2 Critérios de Exclusão	55
4.5.3 Coleta dos Dados	56
4.5.3.1 <i>Dados demográficos, hábitos, comorbidades e aspectos relacionados à neoplasia maligna</i>	57
4.5.3.2 <i>Avaliação Estomatológica</i>	57
4.5.3.3 <i>Outras complicações orais agudas radioinduzidas</i>	59
4.5.3.4 <i>Estado geral dos pacientes</i>	60
4.5.3.5 <i>Mucosite oral radioinduzida</i>	61
4.5.3.5.1 <i>Mucosite Objetiva</i>	61
4.5.3.5.2 <i>Mucosite Subjetiva</i>	62
4.5.3.6 <i>Administração da Glutamina</i>	63
4.5.3.7 <i>Índice de massa corporal (IMC)</i>	64
4.6 MATERIAIS	64
4.7 REGISTRO DE DADOS	65

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	65
5 RESULTADOS	66
6 DISCUSSÃO	85
7 CONCLUSÃO	97
REFERÊNCIAS	98
APÊNDICES	106
ANEXO	115

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e as neoplasias malignas constituem as principais causas de óbito nos países desenvolvidos, enquanto, nos países em desenvolvimento, o câncer costuma ocupar a quinta ou sexta posição (GENOVESE, BORDINI, BORDINI, 1997). Por esta razão, um dos principais focos de interesse dos pesquisadores da área de saúde tem sido o estudo das neoplasias malignas. Essas patologias, quando diagnosticadas em um estágio avançado de sua evolução, podem resultar em grande morbidade e mortalidade para os seus portadores (RAMOS et al., 2005).

As lesões malignas de boca e orofaringe, em estágios iniciais, podem ser adequadamente tratadas através da remoção cirúrgica ou radioterapia definitiva. As vantagens da cirurgia incluem um menor período de terapia, evitando a toxicidade da radiação, que é preferível em pacientes que não apresentam condições de suportar a ressecção ou quando esta deixaria seqüelas inaceitáveis (fonação, mastigação e deglutição). A doença em estágio avançado é tratada com ressecção cirúrgica e complementada com radioterapia. Adicionalmente, a quimioterapia neoadjuvante está associada a uma alta taxa de sucesso na resposta, bem como a uma redução na incidência de metástase à distância, embora, os estudos não demonstrem vantagem na sobrevida do paciente que pode ter a sua lesão removida cirurgicamente (ARQUETTE, 2004).

A radioterapia possui um importante papel no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. Aproximadamente 60% dos pacientes recebem tratamento radioterápico convencional para o tratamento do câncer localizado nessa região e mais de 90 % dos pacientes se submetem à terapia combinada - radio e quimioterapia (MERLANO et al., 1991; SUTHERLAND, BROWMAN, 2001).

O aparecimento de complicações bucais, decorrentes da radioterapia para o tratamento do câncer localizado em cabeça e pescoço é praticamente inevitável. Mucosite, xerostomia, disfagia, disgeusia, odinofagia, dor e infecções oportunistas são observadas durante o tratamento. Trismo, cárie de radiação e osteorradionecrose

ocorrem mais tardiamente. Entre todas estas reações, a mucosite oral (MO) é a mais freqüente e de maior efeito dose-limitante. Pode ser observada, inicialmente, na primeira semana de tratamento (10Gy), pela presença de eritema assintomático na mucosa, que pode evoluir a um quadro severo de ulceração confluyente. A mucosite severa interfere na fonação e na alimentação do paciente por via oral, além de elevar o risco de infecção oportunista e poder resultar na modificação ou interrupção dos protocolos de tratamento, o que interfere no prognóstico da doença (BERGER; KILROY 1997; DIB et al. 2000; GONÇALVES, 2001; RABER-DURLACHER, 1999; SCULLY, EPSTEIN 1996; SILVERMAN 1999).

Apesar dos esforços, pelos pesquisadores, em classificar métodos que possam prevenir a MO, nos dias atuais, o seu manejo baseia-se em debelar os sintomas (anestésicos tópicos, antiinflamatórios, drogas analgésicas sistêmicas) e, na prevenção dos efeitos secundários (agentes antimicrobianos). Contudo, de acordo com o entendimento de Sonis (2004b), que descreveu a patobiologia da MO, para que se possa estabelecer uma terapêutica adequada a esta doença é importante conhecer os mecanismos biológicos que envolvem todas as suas fases. Não existe consenso sobre nenhuma substância ou método, quanto à sua eficácia e segurança, para o controle desta toxicidade bucal aguda, uma vez que, enquanto alguns agentes profiláticos têm como alvo os seus efeitos deletérios, outros afetam mais diretamente a mucosa do que agem benéficamente (BERGER, KILROY, 2001; SUTHERLAND, BROWMAN, 2001).

A glutamina, aminoácido não essencial constitui o principal combustível oxidativo das células epiteliais, razão pela qual desempenha papel importante na manutenção da estrutura e das funções intestinais; tem efeitos benéficos na conservação das funções do sistema imunológico (CAMPOS et al., 1996) e reduz a duração e a severidade de estomatites bucais, durante a quimioterapia (ANDERSON, SCHROEDER, SKUBITZ, 1998) e radioterapia (HUANG et al., 2000). Sua participação é importante para manter a homeostase orgânica, entretanto, em estados hipercatabólicos, como estresse, infecção, cirurgia, trauma, grandes queimaduras, Aids e câncer, quando a demanda é menor que a produção, observa-se um declínio dos seus níveis (CURI, 2000; DECKER, 2002).

Segundo Fernandes et al. (2000), as células de neoplasias malignas utilizam a glutamina em altas taxas, por isso, alterações metabólicas marcantes ocorrem no organismo de um portador de tumor, o que pode levar a um estado de caquexia. Há uma redução na concentração de glutamina plasmática, pois ocorre uma intensa mobilização desse aminoácido do tecido muscular. Assim, terapias que possam interferir no metabolismo da glutamina do paciente com neoplasia maligna vêm sendo propostas.

Huang et al. (2000) afirmaram que a absorção direta e utilização imediata da glutamina, sob a forma de bochecho, desempenha um importante papel na prevenção da injúria à mucosa oral, provocada pela radioterapia e quimioterapia. Este fato já havia sido confirmado por estudos executados por Anderson, Schroeder, Skubitz (1998) e Skubitz, Anderson (1996), os quais investigaram a função da glutamina oral na redução da MO induzida por quimioterapia.

Hong et al. (1992) e Klimberg, McClellan, Claude (1996) observaram, inclusive, que a glutamina potencializa os efeitos do tratamento radioterápico, elevando sua capacidade tumoricida, através da diminuição das concentrações intracelulares de glutathione redutase (enzima redutora antioxidante) no tumor. Ao mesmo tempo, a glutamina restaura as concentrações de glutathione dos demais tecidos do hospedeiro, o que a torna diferente de outros antioxidantes, que aumentam também a concentração de glutathione das células neoplásicas, elevando a resistência do tumor à terapia. Esta característica seletiva pode levar a uma melhora do quadro geral do paciente e resultar em uma diminuição dos índices de morbidade e mortalidade, associados ao câncer e às terapias antineoplásicas. Enfim, a glutamina parece tornar as células tumorais mais sensíveis à quimio e radioterapia.

A odontologia é considerada uma especialidade essencial nos aspectos preventivo, curativo e reabilitador das seqüelas provenientes do tumor e do tratamento antineoplásico, tornado-se fundamental a sua integração às equipes multidisciplinares de oncologia, a fim de se obter melhores índices de cura e sobrevida, impedindo, desta forma, que o tratamento radioterápico seja interrompido o que interferiria, de forma negativa, nos custos do mesmo, no prognóstico da doença, e, principalmente, na qualidade de vida do paciente (HANCOCK, EPSTEIN, SADLER, 2003).

Os efeitos colaterais, causados pelo tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, são muitos e podem resultar em grande morbidade aos pacientes. Por isso, é indispensável que o Cirurgião-Dentista diagnostique-os e, assim, possa tomar as medidas necessárias antes, durante e após o tratamento radioterápico. No entanto, ressalta-se a importância da motivação do paciente, com relação à manutenção da higiene bucal, visto que, ele é peça fundamental em programas de prevenção (RAMOS et al., 2005).

Até o presente momento, não existe nenhuma medida protocolada de atuação local ou sistêmica específica, na prática clínica, capaz de prevenir ou controlar a MO radioinduzida. Justifica-se, desta forma, a necessidade de estudos que avaliem a eficácia de uma substância como a glutamina, que possa agir na prevenção e no controle das complicações bucais decorrentes de recursos utilizados para tratar neoplasias malignas, propiciando uma melhor qualidade de vida aos pacientes portadores de câncer.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Câncer ou Neoplasia Maligna pode ser definido como uma doença de diferenciação celular, na qual o controle, sobre a proliferação e morte celular, está alterado. Há um crescimento desordenado e ilimitado de células, que persiste após a cessação dos estímulos que promoveram a mudança tecidual. Essas células invadem os tecidos e órgãos, através do sistema sangüíneo ou linfático, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do organismo (BRENTANI, CHAMMAS, COELHO, 1998; BRASIL, 2006).

Coelho (1998) relatou que a origem da doença câncer coincide com a história do próprio homem, estando fortemente relacionada aos seus hábitos de vida, cultura e exposição temporal a fatores ambientais. Nos dias atuais, essa doença é considerada um problema de saúde pública, por representar causa freqüente de morbidade e mortalidade; existirem métodos eficientes para sua prevenção e controle, os quais, apesar de conhecidos, não estão sendo empregados de forma adequada pela sociedade e persistirem além do prazo previsto, mesmo sendo objeto de campanha.

Nos países desenvolvidos o câncer da cavidade bucal e orofaringe têm pouca relevância, contribuindo apenas com 3% do total de ocorrências e, ocupando a oitava posição entre os cânceres mais importantes, enquanto nos países em desenvolvimento, ocupa a quarta posição, contribuindo com 8% do total de casos de neoplasmas malignos em humanos. O Brasil é o país onde esta doença ocupa a 4ª maior incidência entre os homens e, a 9ª posição com relação ao gênero feminino (CARVALHO, 2002).

O câncer de cabeça e pescoço representa 10% dos tumores malignos em todo o mundo. A boca é o sítio de ocorrência de 40% desses casos, 25% aparecem na laringe, enquanto 15% na faringe, 7% nas glândulas salivares e 13% nas demais regiões. O Ministério da Saúde estima, para 2006, a ocorrência de 10.060 casos de câncer de boca (a cada 100.000 habitantes) entre homens e 3.410 entre mulheres, ocupando o 8º lugar no gênero masculino e o 9º no feminino. Na Paraíba, estima-se o aparecimento de 130 casos novos, 4,42% (n =80) em homens e 2,73% (n =50) em mulheres (BRASIL, 2006).

Denomina-se câncer de boca as neoplasias malignas que ocorrem nos lábios, 2/3 anteriores da língua, mucosa jugal, assoalho da boca, gengiva, palato duro e espaço retromolar. A orofaringe possui quatro regiões anatômicas, sendo limitadas por dois planos transversais, um passando na borda do palato duro e o outro pelo osso hióide. Assim, sua parede anterior corresponde a área glosso-epiglótica, onde encontra-se a base da língua (1/3 posterior da língua) e a valécula (espaço entre a epiglote e a base da língua); na parede lateral, localiza-se a loja amigdalina, as tonsilas palatinas, os pilares e os sulcos glosso-amigdalinos; na parede superior, encontra-se a superfície inferior do palato mole e a úvula e, por último, a parede posterior, que se continua com suas análogas da naso e hipofaringe, delimitada pelos planos transversais (CARCINOMA, 2001; BRASIL, 2004).

Também chamado de Carcinoma de Células Escamosas ou Carcinoma Epidermóide, o Carcinoma Espinocelular (CEC) é o tipo histológico mais freqüente (cerca de 90 % a 99 % dos casos) na cavidade bucal (GENOVESE, BORDINI, BORDINI, 1997); predominante no gênero masculino e 75% ocorrem na faixa etária dos 60 anos de idade. Em seguida, podem-se observar outros carcinomas (verrucoso, indiferenciado, de glândulas salivares menores), sarcomas e, raramente, melanomas (NEVILLE et al., 2004)

Muito embora, os mecanismos etiológicos do câncer não estejam completamente elucidados, o estudo de suas características epidemiológicas tem permitido a identificação de inúmeros fatores de risco. Desta forma, sabe-se que o câncer bucal é uma patologia que, em geral, origina-se pela interação de vários fatores, portanto, é considerada uma lesão multifatorial. Os fatores que podem estar relacionados com o aparecimento dessa doença são idade superior a 40 anos, gênero masculino, o uso do tabaco (nas suas formas mais variadas), o consumo de álcool, a exposição excessiva aos raios solares, a infecção pelo vírus papiloma humano (HPV), a má higiene bucal e o uso de próteses dentárias mal-adaptadas (BRASIL, 2006; COELHO, 1998).

A indicação terapêutica, denominada de protocolo, para as neoplasias malignas de boca é multifatorial, de responsabilidade médica, sendo administrada em função do diagnóstico definitivo e estadiamento da lesão, das condições do paciente e

da infra-estrutura do serviço (física e de recursos humanos). No entanto, o Cirurgião-Dentista, visando a preservação e o restabelecimento da saúde bucal de seu paciente, através da redução da frequência e severidade das complicações bucais, tem papel importante no seu diagnóstico precoce, como também em todas as fases da terapêutica oncológica (pré, trans e pós-terapia). A cirurgia, radioterapia e quimioterapia são, de forma isolada ou associada, os métodos terapêuticos aplicáveis a essa patologia. Entretanto, é fundamental considerar que, na terapia antineoplásica, dentre as diferentes modalidades terapêuticas, há morbidade dos tecidos normais, além do tecido tumoral, principalmente os tecidos de renovação rápida, como é o caso do epitélio que reveste a mucosa bucal (LOPES et al., 1998; NEVILLE et al., 2004).

Em estágios iniciais, ou seja, quando a lesão está restrita ao local de origem, sem extensão para tecidos adjacentes, estruturas vizinhas e linfonodos regionais e dependendo da sua localização, a cirurgia é o método preferencial, pois apresenta resultados mais satisfatórios com relação à cura. Nesses casos, a opção de tratamento pode ser também a radioterapia (associada ou não à cirurgia), uma vez que os resultados publicados na literatura são, no mínimo, comparáveis aos resultados obtidos com cirurgia. Em alguns casos, a radioterapia é preferida à cirurgia pela possibilidade de preservação dos tecidos e da função da área acometida (FAVA, 1997; PATROCÍNIO, PARKER, LIU, 1999).

A opção, pelo profissional, entre a execução de tratamento radioterápico ou cirúrgico, não é baseada em regras “absolutas”. Essa escolha varia de acordo com a instituição: a escola americana favorece a cirurgia, enquanto a européia, em especial, a francesa, dá preferência à radioterapia. Entretanto, outros fatores influenciam na decisão terapêutica, como a localização anatômica, potencial envolvimento dos tecidos circunvizinhos, evidência clínica de metástase para os linfonodos regionais, tipo histológico e grau do tumor, margens tumorais, condições gerais do paciente, fatores psicossociais, preferências pessoais do paciente e o emprego de qualquer terapia prévia (LOPES, et al., 1998).

Nos estágios mais avançados, a quimioterapia e radioterapia têm papel importante. Entretanto, a cirurgia pode ser realizada (associada ou não à radioterapia). Quando existe linfadenopatia cervical metastática, indica-se o esvaziamento cervical do

lado afetado, sendo o prognóstico do caso bastante reservado. A cirurgia radical do câncer de boca evoluiu muito, nos últimos tempos, com o advento de técnicas de reconstrução imediata, permitindo ressecções amplas e uma melhor recuperação do paciente. As deformidades, porém, ainda constituem um problema e o prognóstico, nesses casos, é intermediário (BRASIL, 2006).

A quimioterapia neoadjuvante é empregada, em geral, quando a doença encontra-se avançada, visando à redução do tumor, a fim de possibilitar o tratamento posterior pela radioterapia ou cirurgia. O prognóstico, nestes casos, é extremamente grave, tendo em vista a impossibilidade de se controlar totalmente as lesões extensas, a despeito dos tratamentos aplicados. A quimioterapia adjuvante, por sua vez, poderá ser utilizada associada à radioterapia ou após a cirurgia curativa, tendo o objetivo de destruir células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância. O papel do tratamento quimioterápico nos pacientes com CEC bucal não está completamente definido, permanecendo objeto de ativa investigação clínica (KATZ, 1997).

2.1 RADIOTERAPIA: terapia importante no tratamento do câncer bucal

A terapia por radiação teve seu início como disciplina médica, em 1922, no Congresso Internacional de Oncologia, realizado em Paris, quando Coutard e Hautant evidenciaram o efeito biológico das radiações ionizantes em um caso de câncer de laringe, que foi tratado sem conseqüências desastrosas (COUTARD, 1932).

Trata-se de uma modalidade clínica voltada para o tratamento de pacientes com neoplasias malignas (ocasionalmente lesões benignas), através do uso de radiação ionizante. O objetivo da radioterapia é aplicar uma dose de radiação, a maior possível, para fornecer controle tumoral ideal, enquanto minimiza as injúrias aos tecidos normais circunvizinhos, resultando na erradicação do tumor, em uma melhor qualidade de vida para o paciente, prolongando a sua sobrevivência e proporcionando um custo compatível (PEREZ, BRADY, ROTI, 1998).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), dois-terços dos pacientes com câncer utilizam a radioterapia em alguma fase do tratamento da doença,

quer de maneira isolada, quer associada a outras formas de terapia oncológica (NOVAES, 1998).

A unidade que mede a quantidade de radiação que o tecido recebe (dose absorvida) é denominada de Gray (Gy). Ao se irradiar um tumor, o campo de irradiação deverá incluir o volume tumoral, áreas potencialmente infiltradas e a margem do tecido normal. Quando a ionização ocorre no interior da estrutura celular, acontecem alterações de macro-moléculas indispensáveis a funções vitais, o que resulta na morte da célula ou na sua inviabilidade biológica (MIZIARA, SOARES, 1997; NOVAES, 1998).

O uso clínico da irradiação é um processo complexo que envolve muitos profissionais e, várias funções inter-relacionadas. Por isso, o objetivo da radioterapia deve ser definido no início da intervenção. A radioterapia curativa é empregada quando o paciente tem probabilidade de sobrevida, em longo prazo, após terapia adequada e o tumor é radiosensível. Já a radioterapia paliativa é aplicada quando não há indícios favoráveis para que o paciente sobreviva por períodos prolongados, com o objetivo de aliviar os sintomas provocados pela enfermidade, dando ao paciente, uma melhor qualidade de vida. Para finalizar, a terapia adjuvante, cujo objetivo é promover a redução tumoral, transformando lesões inicialmente irresssecáveis ou no limite de ressecção em lesões ressecáveis, é utilizada antes ou após a cirurgia, associada ou não à quimioterapia, constituindo a maioria das indicações da radioterapia no tratamento multidisciplinar (NOVAES, 1998).

A aplicação da radioterapia exclusiva ou adjuvante à cirurgia, nas neoplasias malignas avançadas em cabeça e pescoço, já está consagrada. A dose total, cuja finalidade é tratar radicalmente a lesão, é elevada e varia de 50 a 80 Gy. A terapia pode ser efetuada utilizando diferentes fracionamentos de dose, contudo, o esquema de fracionamento convencional é a modalidade mais utilizada. Neste esquema, os pacientes recebem uma fração diária de 1,8 a 2,0 Gy, cinco frações por semana, perfazendo, em média, seis a sete semanas de sessões consecutivas (ANG, 1998; EMAMI 1997; SALVAJOLI et al., 1999).

Atualmente a radioterapia tem um papel fundamental no tratamento dos pacientes portadores de carcinomas na região de cabeça e pescoço. No entanto, aparecimento de seqüelas, transitórias ou permanentes, é bastante comum e

praticamente inevitável, o que pode comprometer a execução terapêutica, bem como, o seu resultado final. Dentre estas alterações, pode-se citar a radiodermite (dermatite na região irradiada); xerostomia, quando a terapia atinge as glândulas salivares maiores; disgeusia (alteração total ou parcial do paladar); disfagia (dificuldade em deglutir), odinofagia (dor ao deglutir); infecções secundárias; cáries de irradiação, principalmente em dentes em mau estado de conservação; osteorradionecrose; trismo muscular e a mucosite oral (MO). Tais problemas são dose-dependentes e relacionam-se também à radiosensibilidade e/ou radioresistência dos tecidos e do paciente. Entre todas estas reações, a MO é a mais freqüente e de maior efeito dose-limitante (ALMEIDA et al., 2004; LABBATE et al, 2003). Ver Figura 1.

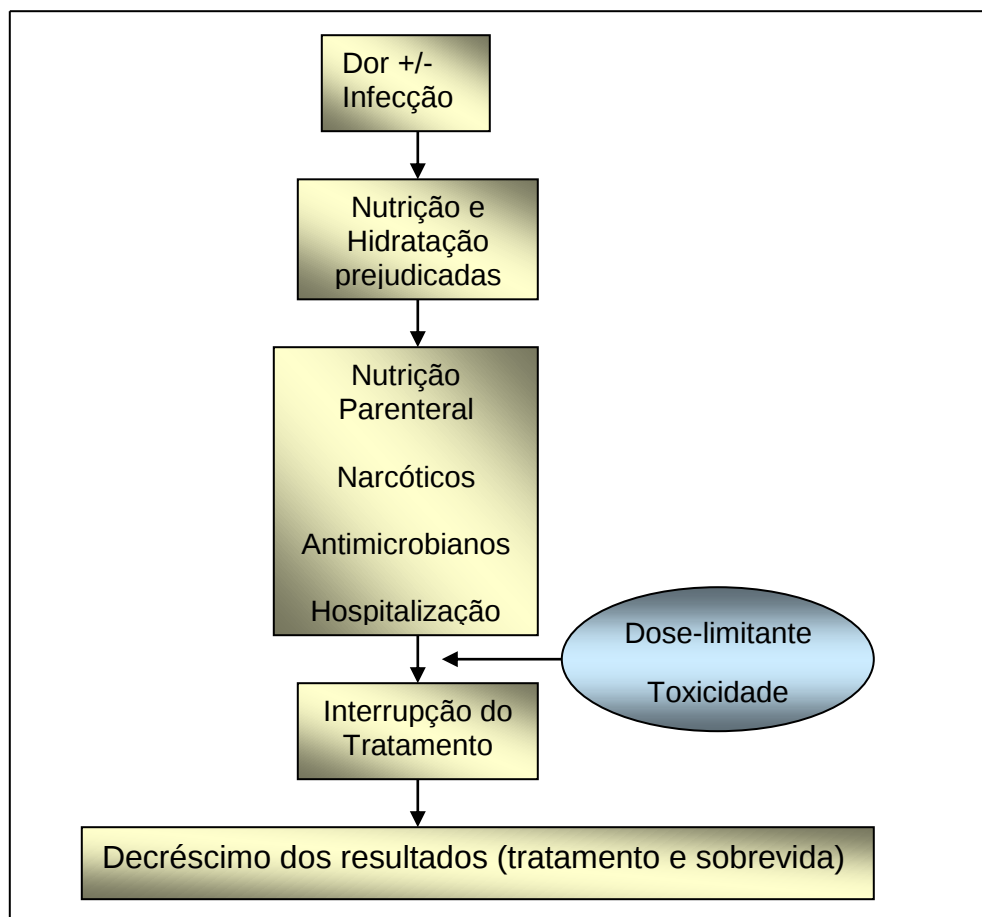


Figura 1: Conseqüências do desenvolvimento da mucosite oral.
Fonte: Peterson (2006).

Em um estudo realizado por Ikebe et al. (2005), cuja finalidade foi avaliar a relação entre a resposta tumoral à radioquimioterapia pré-operatória e a ocorrência de

MO em 54 pacientes com CEC de boca, todos os pacientes desenvolveram MO; 89% dos casos que tiveram MO grau 4 (WHO) responderam, clinicamente, de forma total ou parcial ao tratamento; estatisticamente a severidade da MO correlaciona-se com o grau de resposta tumoral, o que também pôde ser observado histologicamente, através da realização de biópsias. Assim, os autores concluíram que a MO severa está diretamente relacionada com uma boa resposta à terapêutica antineoplásica (radio e quimioterapia).

A comunicação entre o radioterapeuta e o Cirurgião–Dentista, desta forma, torna-se de grande relevância, para que se possa realizar, baseado no plano de tratamento radioterápico, um correto planejamento de intervenção na cavidade bucal, através de um exame clínico adequado e da solicitação de exames complementares necessários. O paciente deverá ser conscientizado sobre os problemas secundários que poderão surgir, durante a terapia; ser motivado a executar um excelente controle da higiene bucal e nutrir-se adequadamente, para que possa ter conforto, melhorando assim, a sua qualidade de vida e a resposta ao tratamento.

2.2 MUCOSITE ORAL (MO): complicação complexa da terapia antineoplásica

O termo mucosite oral (MO), forma mais comum de complicação bucal decorrente de terapia antineoplásica não-cirúrgica, surgiu em 1980, representando uma inflamação da mucosa bucal, extremamente dolorosa e debilitante, a qual é induzida por drogas citotóxicas e irradiação na região de cabeça e pescoço. Constitui uma entidade distinta das lesões bucais, as chamadas, genericamente, estomatites, pela sua transitoriedade, particularidades clínicas, severidade e forma de tratamento (PETERSON, 1999; SONIS, 2004a).

Os sítios da mucosa bucal mais comumente atingidos pelas alterações da MO, em consequência da quimioterapia, são a mucosa jugal de ambos os lados, o ventre da língua, a porção interna dos lábios, o palato mole e o assoalho bucal, ou seja, a mucosa não ceratinizada. Enquanto os pacientes que recebem radioterapia na região de cabeça e pescoço desenvolvem a MO diretamente nas regiões irradiadas, seja ela ceratinizada ou não (IKEBE et al., 2005; PETERSON, 1999; SONIS, 2004a).

Clinicamente, nas formas leves de mucosite, pode-se verificar eritema, lesão atrófica em que a mucosa permanece intacta; o paciente relata ardência bucal, que pode ser facilmente controlada. No entanto, os pacientes que apresentam a MO severa desenvolvem ulcerações, com a exposição da submucosa, causando dor intensa, sendo necessária, com freqüência, a administração de analgésicos narcóticos (SONIS, 2004b).

Duas semanas após o início da radioterapia na região de cabeça e pescoço, clinicamente, a mucosa bucal apresenta-se esbranquiçada, em seguida, observa-se eritema e, por volta de 2500 cGy, há perda de espessura da mucosa, surgindo, em poucos dias, ulcerações recobertas por fibrina (SCULLY, EPSTEIN, 1996).

Trotti et al. (2003) afirmaram que o quadro sintomatológico resultante da MO varia desde queixa de ardência bucal a dor intensa e sangramento espontâneo, que podem interferir na alimentação e, eventualmente, conduzir o paciente à caquexia, sendo necessário nutrição parenteral, através de sonda nasogástrica.

No tecido conjuntivo de uma MO induzida por radioterapia, pode-se observar um processo que lembra a fase de reparação da inflamação. Caracteriza-se por não demonstrar alterações significativas na contagem de linfócitos "T" e granulócitos, quando comparada com tecido não irradiado. Além disso, observa-se um aumento da subpopulação de macrófagos reativos para o antígeno RM3/1 (membrana glicoprotéica restrita aos monócitos e macrófagos humanos presentes nas fases tardias de distúrbios inflamatórios). Os vasos sanguíneos possuem seus calibres aumentados e há evidência do aumento da permeabilidade vascular e migração de leucócitos (HANDSCHEL et al., 2001).

Sonis (2004b) explica que observações sugerem fortemente que a patobiologia da MO é muito mais complexa do que se pensava anteriormente. Em vez de ser considerada apenas um dano direto às células basais do epitélio provocado pela quimioterapia e radioterapia, é consequência de uma seqüência de eventos biológicos contínuos, os quais se iniciam na submucosa e atingem o epitélio. Didaticamente, o desenvolvimento biológico da mucosite foi dividido em cinco estágios ou fases: iniciação; geração da mensagem, sinalização e amplificação, ulcerativa e cicatrização (Figura 2).

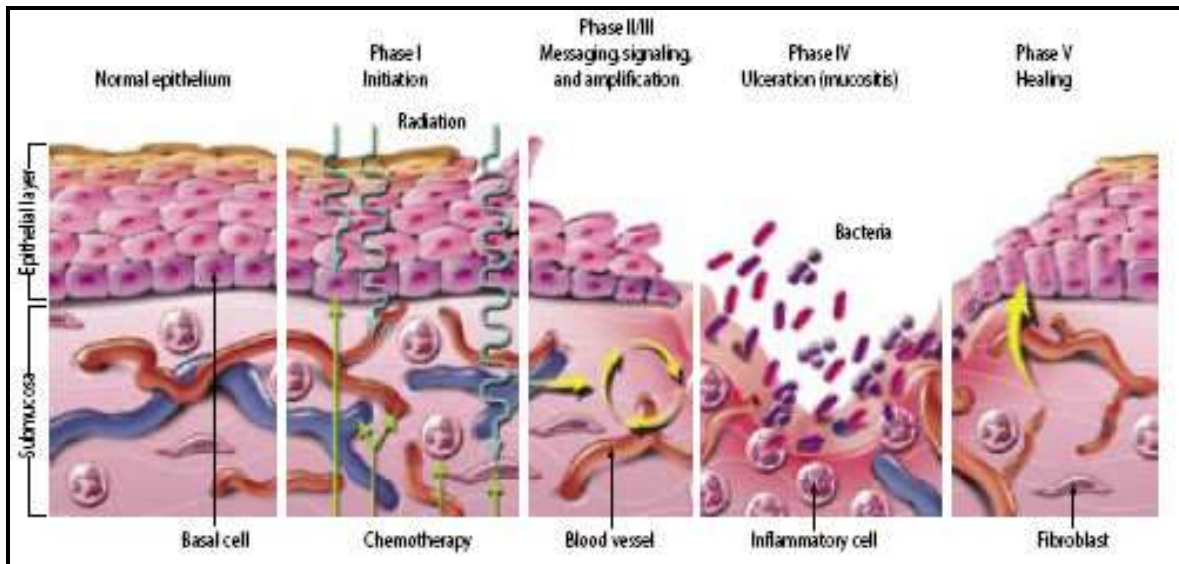


Figura 2: Fases de desenvolvimento da mucosite oral.
Fonte: Sonis (2004a).

A ação de agentes quimioterápicos e/ou a exposição radioterápica induz, de imediato, o início da primeira fase de desenvolvimento da mucosite, denominada de iniciação, através da injúria direta às células basais do epitélio e às células da lâmina própria. Com a quebra da molécula de DNA (Ácido Desoxirribonucleico), as células morrem (apoptose) ou ficam danificadas. A partir daí, com o auxílio de um mediador (espécie reativa de oxigênio), inicia-se, na submucosa, uma cascata de eventos biológicos. Embora, neste estágio, a mucosa pareça normal, dessa seqüência de reações químicas, finalmente, resulta a destruição da mucosa (SONIS, 2004b). O que pode ser visto na Figura 2.

Na fase de geração da mensagem, observa-se que apesar da habilidade de causar injúrias diretamente às células, a radioterapia, quimioterapia e a espécie reativa de oxigênio ativam efetivamente um número de mecanismos de controle biológico central, incluindo um seleto grupo de fatores de transcrição. Entre eles, talvez o mais importante seja o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que se encontra no citoplasma celular. Agora, esse fator desloca-se para o núcleo, sendo capaz de regular mais de 200 genes, incluindo aqueles que codificam citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- α ,

TNF- α), interleucina-1 (IL-1 β), interleucina-6) e moléculas de adesão. É provável que níveis elevados dessas moléculas estimulem danos à lâmina própria e ao endotélio, iniciando a sinalização às células progenitoras do epitélio, o que reduz a oxigenação epitelial e, finalmente, provoca morte e injúria das células da camada basal do epitélio. Outros eventos não relacionados ao DNA ocorrem simultaneamente, acelerando os danos à mucosa. A radiação e alguns agentes quimioterápicos são capazes de ativar uma enzima, denominada esfingomielinase ou ceramida sintetase, que promove hidrólise de um lipídio, a esfingomielina, presente na membrana celular, o que resulta na apoptose, isto é, morte celular programada dos fibroblastos e das células endoteliais da submucosa. A destruição dos fibroblastos está associada à produção de fibronectina, metaloproteinases e apoptoses adicionais. Todas essas mudanças ocorrem rapidamente no tecido, que, clinicamente, parece normal (SONIS, 2004a; SONIS, 2004b).

No mecanismo de sinalização e amplificação, a quimioterapia e radioterapia ativam o NF- κ B no epitélio, endotélio, nas células mesenquimais e nos macrófagos, iniciando a ativação dos genes de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6. Essas citocinas amplificam o sinal primário ou podem ativar o NF- κ B em outras células, que ativam outras enzimas, finalizando com a apoptose das células e, conseqüentemente, injúria tecidual. Durante esses estágios, clinicamente, pode-se observar eritema e, em algumas regiões, o tecido permanece intacto, podendo o paciente relatar alguns sintomas (SONIS, 2004a; Sonis, 2004b). Ver Figura 2.

Aproximadamente 10 dias após a administração da terapia antineoplásica, o epitélio perde a sua integridade, iniciando assim, a fase ulcerativa, considerada a mais significativa tanto para o paciente como para o profissional. Este estágio é extremamente doloroso, uma vez que ocorre a exposição das terminações nervosas da mucosa. Nos pacientes neutropênicos, a ruptura da mucosa serve como porta de entrada para numerosos microorganismos que residem na boca e, muitas vezes, inicia-se uma bacteremia ou septicemia. Além disso, os produtos da parede celular das bactérias, provavelmente, penetram na submucosa e ativam células do infiltrado mononuclear a produzirem e liberar citocinas pró-inflamatórias adicionais, o que promove a expressão dos genes pro-apoptóticos e potencializa a injúria tecidual. Agora, através da

quimiotaxia, células inflamatórias migram para a base da lesão, onde produzem enzimas prejudiciais. A úlcera pode estar coberta por fibrina, bactérias e exudato, o que é denominado de “pseudomembrana” (SONIS, 2004b). Figura 2.

Em muitos casos, a mucosite sofre cicatrização espontaneamente em torno de duas a três semanas após o término da radioterapia ou três semanas após a administração da quimioterapia. O epitélio migra para margem da ferida, como consequência de sinais enviados pelas células mesenquimais e matriz extracelular, que determinam a proliferação, migração e diferenciação das células epiteliais. O tempo que o tecido leva para cicatrizar depende do grau, do tipo de terapia antineoplásica (radioterapia X quimioterapia), do agente quimioterápico selecionado, da dose e do tempo de terapia (SONIS, 2004b). Figura 3.

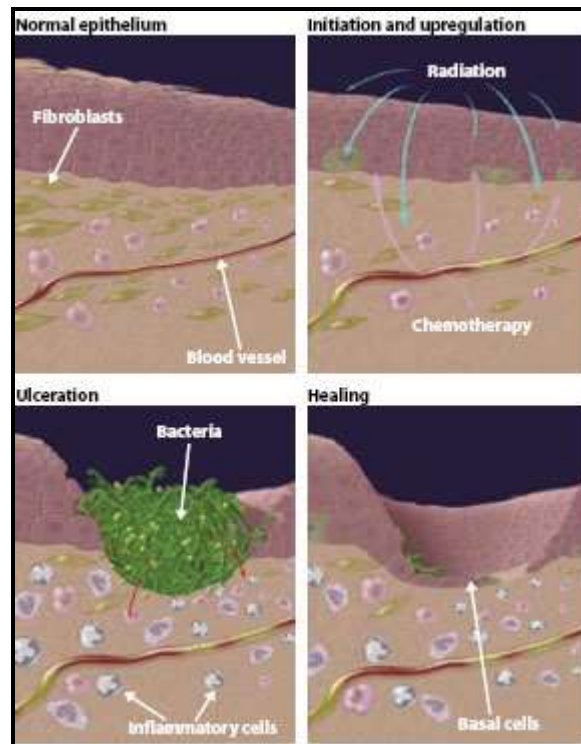


Figura 3: Patobiologia da mucosite oral.
Fonte: Sonis (2004b).

Com a interrupção da homeostase do ecossistema bucal e perda da sua integridade, as infecções oportunistas poderão instalar-se, sendo a principal delas a candidíase ou candidose, infecção provocada por um fungo do gênero *Candida*, sendo a espécie *albicans* mais freqüentemente envolvida. Adicionalmente, o paciente possa

evoluir para uma complicação potencialmente fatal, como a bacteremia ou septicemia (ANDREWS, GRIFFITHS, 2001; BORAKS et al., 2000; SONIS, 2004b).

A superfície epitelial da mucosa bucal e da epiderme apresenta uma alta taxa de renovação celular - *turnover*, ou seja, a perda freqüente de células da superfície epitelial, devido a traumas mecânicos constantes, é compensada, através de uma contínua proliferação das células da camada basal. O desequilíbrio entre a proliferação e a perda celular, após doses suficientes de radioterapia e quimioterapia produz redução das células epiteliais, resultando em um epitélio com menor espessura, o que, na mucosa bucal, manifesta-se como MO (DÖRR et al., 2005).

A MO desenvolve-se com mais freqüência em crianças (três vezes mais que os adultos), por apresentarem uma maior proliferação das células da camada basal do epitélio; nos indivíduos que se submetem à radioterapia e quimioterapia concomitantemente; nos pacientes que apresentam neoplasias malignas hematológicas e naqueles que possuem higiene bucal deficiente (RABER-DURLACHER, 1999; SONIS et al., 1999).

De acordo com Cardoso et al. (2005), os quais realizaram uma avaliação odontológica em 12 pacientes submetidos à cirurgia e radioterapia na região de cabeça e pescoço, através da aplicação de um protocolo, cujo objetivo era impedir ou minimizar os efeitos da radiação sobre a cavidade bucal, em programas preconizados de 200cGy, o eritema aparece na primeira semana de tratamento e as placas ou pseudomembranas atingem seu pico na quarta/quinta semanas. Com fracionamentos inferiores a 200cGy, os graus são menos graves.

Masucci et al. (2005) afirmaram que a duração e o grau da mucosite depende da presença de infecção, trauma recente (incluindo cirurgia), uso simultâneo de álcool e tabaco, bem como, deficiência no estado nutricional. Eles observaram que mais de 95% dos pacientes que se submetem à radioterapia de cabeça e pescoço desenvolvem MO após 30Gy, existindo aumento dos efeitos colaterais.

Scully, Porter (2000) relataram que, para a maioria dos pacientes, 10 a 14 dias são suficientes para o reparo do tecido lesado pela radiação. Entretanto, se o paciente apresenta algum distúrbio imunológico ou recebe doses acima de 6.500cGy, esse período varia de 14 a 21 dias.

Sonis (2004a) afirmou que a injúria da mucosa, provocada pela quimioterapia, tende a ser aguda e desenvolve-se uma semana após administração da droga, atingindo seu pico em duas semanas. Já, a induzida pela radioterapia tem caráter mais crônico, iniciando após uma dose acumulada, em torno de 15Gy e atingindo o seu máximo, a partir de 30Gy.

O mecanismo fisiológico e a sintomatologia da MO quimioinduzida e radioinduzida, de acordo com Sutherland e Browman (2001), são semelhantes, estando fatores diretos e indiretos envolvidos com o aparecimento dessa entidade.

Com relação aos fatores diretamente relacionados ao seu aparecimento, pode-se citar o tipo de agente quimioterápico, sua dose e esquema terapêutico utilizado; o volume de tecido irradiado, como também a dose total e diária de radioterapia; problemas locais como prótese mal adaptada, doença periodontal, microbiota bucal e disfunção das glândulas salivares, além da susceptibilidade do paciente. Dentre os fatores indiretos, observa-se, mielossupressão (diminuição da atividade da medula), imunossupressão (diminuição das reações imunitárias) e infecções bacterianas, virais ou fúngicas (BERGER, KILROY, 1997).

Gonçalves, em 2001, realizou uma pesquisa com o objetivo de identificar fatores de risco para MO radioinduzida, através de análise retrospectiva (Parte 1) e prospectiva (Parte 2), após a implementação de medidas preventivas adotadas com base nos resultados da Parte 1 do estudo. Após avaliação, verificou-se que, quanto à análise da série retrospectiva, uma pobre performance funcional, ao início do tratamento, e pacientes do gênero feminino apresentam risco elevado para o desenvolvimento de MO severa. Quanto à análise da série prospectiva, constatou que a MO é inevitável, quando a cavidade bucal for irradiada; a prevenção, o controle das complicações bucais agudas e um suporte nutricional podem controlar os casos severos de mucosite e, diminuir, de forma significativa, a frequência da interrupção da radioterapia pela toxicidade aguda da mucosa oral; a história prévia de consumo combinado de tabaco e álcool, irritantes bucais ocasionais durante a radioterapia (físicos e alimentares) e a presença de candidíase bucal associada à mucosite são fatores de risco independentes para a MO severa, além disso, o risco para o

desenvolvimento da mucosite severa aumenta em proporção direta pela associação entre os fatores preditivos, sendo, dentre estes, a candidíase o de maior impacto.

De acordo com Epstein e Klasser (2006), a incidência da MO está em torno de 10 a 75% nos pacientes que recebem quimioterapia, dependendo da doença primária e do regime quimioterápico utilizado; acima de 90% nos pacientes que recebem transplante de células hematopoiética e maior que 90% nos pacientes que se submetem à radioterapia da região de cabeça e pescoço, com dose acumulada acima de 5.000cGy.

Ao realizar um estudo em 6.181 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, Trotti et al. (2003) relataram, após análise de diversas pesquisas sobre MO, que 97% de 2.875 pacientes desenvolveram mucosite devido à radioterapia convencional. A associação entre quimioterapia e radioterapia resultou em MO em 89% de 1.505 pacientes, comparados apenas 22% de 318 pacientes que desenvolveram MO, pela realização de quimioterapia exclusiva. A maior incidência de mucosite (100%) esteve diretamente associada com o uso de doses hiperfracionadas de radiação. Em decorrência de mucosite severa, 16% e 50% dos pacientes tratados por radioterapia isolada e quimioradioterapia, respectivamente, precisaram ser hospitalizados.

Cardoso et al. (2005), através da aplicação de um protocolo com o objetivo de impedir ou minimizar os efeitos da radiação sobre os tecidos da cavidade bucal, avaliaram as condições odontológicas de 12 pacientes antes, durante e 180 dias após a radioterapia (com dose fracionada entre 180cGy e 200cGy/dia e dose acumulada entre 5.040cGy e 7.000cGy), concluíram que a MO ocorreu na totalidade dos pacientes a partir da segunda semana de tratamento, atingindo uma proporção maior de descoloração da mucosa entre a quarta e sexta semana e, de eritema entre a terceira e sétima semana.

Ao analisar 289 prontuários de pacientes portadores de neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, Andrade e Viana (2006) verificaram que a dor ao ingerir alimentos sólidos foi a complicação do tratamento radioterápico mais comum (30,70%), seguida pela xerostomia (17,9%), disgeusia (11,07%) e mucosite (7,95%).

Pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço, que responderam a um questionário sobre alterações bucais e qualidade de vida, relataram que a boca seca

(91,8%), alterações na gustação (75,4%), disfagia (63,1) e dor (58,4%) que interferia diretamente nas atividades diárias em 30,8% dos casos foram os principais sintomas encontrados em decorrência da radioterapia (EPSTEIN, et al., 1999).

Pacientes que possuem MO severa podem apresentar odinofagia e disfagia, o que, conseqüentemente, impede um adequado estado nutricional, levando à queda de seu estado geral. A partir daí, em alguns casos, o paciente necessita ser hospitalizado para que se possa realizar uma nutrição por via parenteral, através de sonda nasogástrica e utilizar analgésicos mais potentes (EPSTEIN et al., 2001).

Sutherland e Browman (2001) afirmaram que todos os pacientes que recebem tratamento antineoplásico desenvolvem algum grau de mucosite. Entretanto, a severidade da mesma varia, sendo influenciada por fatores relacionados ao paciente e a forma terapêutica utilizada. Estima-se que 60% dos pacientes que se submetem à radioterapia e, 90% daqueles que recebem radio e quimioterapia desenvolverão MO severa. Aproximadamente 15% dos pacientes irradiados requerem hospitalização para o controle da dor e suporte nutricional, resultante de uma MO intensa.

Diante desse quadro, muitas vezes, faz-se necessário modificar o tratamento antineoplásico ou, até mesmo, suspendê-lo, por um determinado período, o que interfere diretamente no prognóstico e na qualidade de vida do paciente. Além de ser responsável pelo aumento do tempo total de tratamento e de seu custo, diminuindo, desta forma, a motivação do paciente para dar continuidade à terapêutica estabelecida (RABER-DURLACHER, 1999; SONIS et al., 2000).

Apesar do fato da MO causar modificações significativas no tratamento antineoplásico, o que pode levar a conseqüências potencialmente desastrosas para vida do paciente, essa significância clínica não está sendo devidamente avaliada por alguns oncologistas. Isso ocorre, em parte, devido ao sub-reconhecimento do impacto clínico provocado pela mucosite, como também pela carência de um agente que seja efetivo sobre ela (SONIS, 2004b).

A MO apresenta-se transitória, ou seja, o paciente recupera-se, espontaneamente, em torno do primeiro mês após o encerramento do tratamento antineoplásico, como afirmaram Labbate et al. (2003), seu caráter agudo (dor intensa e

lesões que impossibilitam a mastigação, fonação e deglutição) obriga o profissional a estabelecer uma terapêutica que previna ou, pelo menos, controle os seus efeitos.

Apesar dos vários estudos publicados, ainda não existe um consenso a respeito do tratamento ou da prevenção da MO. Os tratamentos tradicionais aplicados aos pacientes com essa doença, em geral, tem-se mostrado com características de suporte e paliativa, aliviando sintomas e evitando outras complicações como desidratação, caquexia e infecções. Essas terapêuticas envolvem instruções sobre higiene bucal, evitar alimentos picantes e tabaco, uso de clorexidina, laserterapia, crioterapia, bochecho com soluções salinas e bicarbonato de sódio, medicações tópicas e sistêmicas para o controle da dor, hidratação, suporte nutricional, tratamento das infecções oportunistas, o uso de fatores de crescimento (EGF -fator de crescimento epidérmico, GM-CSF -fator estimulante de colônia granulocítico macrófágico, KGF -fator de crescimento para ceratinócitos), sais de alumínio (sucralfato e Maalox®), citocinas (interleucina-11), glutamina e medicações paliativas como o uso da camomila, betametasona, benzidamida, ácido acetilsalicílico, lidocaína, polimixina “E” e tobramicina (BONAN et al., 2005; CARDOSO et al., 2005; PETERSON, 2006; SONIS, 1998; WIJERS et al., 2001). Ver Quadro 1.

Sutherland e Browman (2001) classificaram os agentes estudados para prevenção da mucosite radioinduzida em três amplas categorias: citoprotetores diretos, citoprotetores indiretos e antimicrobianos, o que pode ser melhor visualizado no Quadro 1, considerando-se os trabalhos avaliados.

Quadro 1: Agentes utilizados para abordagem da mucosite, classificação e, possível mecanismo de ação (adaptado).

Classificação	Agentes estudados	Possível mecanismo de ação
---------------	-------------------	----------------------------

Citoprotetores Diretos 1 Formação de Barreira	Sucralfato (Meredith et al., 1997; Lievens et al., 1998; Raber–Durlacher, 1999)	Estímulo à síntese de prostaglandinas; Formação de barreira mecânica; Estímulo à renovação celular epitelial.
	Amifostina (Garden, 2003)	Proteção seletiva aos tecidos normais <i>versus</i> o tumor.
	Laser (Bensadoun et al., 1999; Sandoval et al., 2003; Catão, 2004)	Aumento da síntese de colágeno, melhora da cicatrização.
	Glutamina (Anderson, Schoroeder, Skubitz, 1998; Huang et al. 2000)	Proliferação celular, crescimento acelerado e reparo da mucosa.
Citoprotetores Indiretos	GM-CSF (Nicolatou– Galitis et al., 2001; Masucci et al., 2005),	Regulação da proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas.
Antimicrobianos	Clorexidina (Labbate et al., 2003),	Propriedade contra anaeróbios, aeróbios e fungos, na saliva e placa dental.
	Antibiótico/antifúngico Symonds et al, 1996) (Wijers et al., 2001)	Eliminação seletiva de microorganismos, com redução de endotoxinas.

Fonte: Sutherland, Browman (2001).

De acordo com Sonis (2004b), até o presente momento, não existe nenhuma terapia que seja comprovadamente eficaz para prevenir ou tratar essa condição. Entretanto, com o maior conhecimento em relação ao mecanismo através do qual se baseia a sua complexa etiologia, uma série de agentes terapêuticos está sendo desenvolvida. O maior desafio, no entanto, é desenvolver uma terapia que vise modular

a toxicidade relacionada à radioterapia ou quimioterapia, mas não diminua a ação tumoricida do tratamento antineoplásico.

Alguns agentes são utilizados para o alívio da dor. Enxaguatórios bucais contendo anestésico, como a lidocaína são freqüentemente aconselhados aos pacientes antes das refeições e, para o controle de dores mais severas, indica-se analgésicos sistêmicos ou narcóticos. Raber-Durlacher (1999) relatou que o uso dos sucralfatos (suspensão) deve ser considerado para o alívio da dor e resolução da MO. O sucralfato é uma medicação utilizada, com sucesso, para o tratamento de úlceras gastrintestinais. Seu mecanismo de ação, aparentemente, baseia-se na capacidade de unir-se ionicamente a proteínas teciduais, criando uma barreira de proteção. Existem evidências que essa substância estimula a produção de prostaglandinas E_2 , resultando no aumento do fluxo sanguíneo, em uma maior atividade mitótica, e na migração de células epiteliais para a superfície. Além disso, o sucralfato provavelmente previne a colonização de microorganismos nas mucosas.

Wijers et al. (2001) realizaram um estudo randomizado, controlado por placebo em 77 pacientes que se submeteram à radioterapia externa, para tratamento de câncer na região da cabeça e pescoço. O grupo controle (n=38) recebeu um creme dental contendo placebo, e o outro (n=39) usou um dentifrício que continha uma combinação de antibióticos (polimixina “E”, tobramicina e anfotericina “B”). Os autores concluíram que a eliminação seletiva das bactérias aeróbicas Gram-negativas presentes na microbiota bucal não resultou na redução da MO radioinduzida, portanto, ainda não se pode comprovar a hipótese que essas bactérias desempenham um importante papel na patogênese dessa doença.

A laserterapia é considerada um paliativo no tratamento da MO, sendo capaz de acelerar o processo de cicatrização e promover alívio da dor (Garden, 2003). Em um estudo realizado por Sandoval et al. (2003), com o objetivo de avaliar os benefícios da laserterapia (30mW, 2Joules/cm², diariamente) em 18 pacientes que desenvolveram MO durante quimioterapia e/ou radioterapia, foi observado que 66,6% dos pacientes tiveram alívio imediato da dor, após a primeira aplicação; a MO grau 3 reduziu em 42,85% dos casos, enquanto a MO grau 4, em 75%, ou seja, a aplicação de *Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation)* de baixa potência foi bem

tolerada pelos pacientes e mostrou efeitos benéficos no manejo da MO, melhorando a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico

Em um estudo randomizado com 30 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, Bensadoun et al. (1999) testaram a eficácia do *Laser* de baixa energia (hélio-neon) para prevenir a MO radioinduzida, o que resultou em uma redução significativa da incidência de MO grau 3, além de uma diminuição da dor.

Catão (2004) ao avaliar a eficácia do *Laser* de baixa intensidade (Arseneto de Gálio e Alumínio de $\lambda = 830$ nm, 2 J/cm², 40 mW) em pacientes com neoplasia maligna de boca, admitidos para o tratamento radioterápico exclusivo, onde 25 indivíduos fizeram parte do Grupo I (*Laser*) e 25 do Grupo II (procedimentos de aplicação de *Laser* simulados), observou que este tipo de radiação *Laser* mostrou-se eficaz na prevenção da mucosite severa (grau 3) e no controle da mucosite leve (grau 1) e/ou moderada (grau 2) no Grupo experimental, quando comparado ao Grupo controle. Além disso, os pacientes tratados com *Laser* apresentaram alívio da dor, melhorando assim, a sua qualidade de vida durante a radioterapia.

Crioterapia (*oral cooling*) é um método de baixo custo e de fácil aplicação, utilizado para prevenção e diminuição da MO causada pelo uso de agentes quimioterápicos de rápida infusão. Neste tipo de terapia, o paciente coloca na boca pedaços de gelo ou usa enxaguatório bucal com água bastante gelada, durante 30 minutos, iniciando cinco minutos antes de cada dose da droga. Provavelmente age através de uma vasoconstricção local, reduzindo temporariamente o fluxo sanguíneo para a mucosa, o que evita que drogas utilizadas no tratamento quimioterápico se disseminem por esta via e alcancem as suas células (PLEVOVÁ, 1999).

Em um estudo realizado por Karagözoglu e Ulosoy (2005), cujo objetivo foi investigar o efeito da crioterapia oral no desenvolvimento da mucosite quimioinduzida, cubos de gelo em um tamanho que pudesse ser movimentado constantemente no interior da boca e sem arestas, para não traumatizar a mucosa, foram dados a 30 pacientes, enquanto outros 30 fizeram parte do grupo controle. Após avaliação, os autores relataram que a crioterapia oral contribuiu consideravelmente para prevenir o aparecimento da MO e reduzir a sua severidade.

A amifostina, *phosphorylated aminothiol prodrug*, tem sido usada, em alguns estudos, pelo seu potencial citoprotetor (apreende os radicais livres). No tecido, ela é desfosforilada pela fosfatase alcalina, em um metabólito ativo, o tiol livre (WR-1065), que vai neutralizar os radicais livres formados pela radioterapia. O tecido normal, em geral, é rico em fosfatase alcalina e, pouco ácido, quando comparado ao tecido tumoral, o que favorece a conversão da amifostina em seu metabólito ativo. Essa diferença permite uma maior radorresistência nos tecidos normais, enquanto mantém a ação tumoricida nas células doentes. No entanto, a ação dessa substância na MO não está tão clara. Em um estudo realizado anteriormente, dos 300 pacientes randomizados, a amifostina não reduziu a ocorrência da MO; o grau 3 ocorreu em 35% dos pacientes que faziam parte do grupo da amifostina e, em 39% daqueles do grupo controle, além disso, a média da duração da MO foi similar nos dois grupos. Após a avaliação de alguns estudos, pôde-se perceber que, quando amifostina tem ação eficaz na MO, a sua utilização resulta em efeitos secundários, como náuseas (GARDEN, 2003).

Poucas pesquisas foram realizadas, em humanos, com essa droga; freqüentemente os estudos não são duplo-cegos; o seu risco de toxicidade ainda não está esclarecido e outro grande problema relacionado ao uso de citocinas recombinantes e da amifostina é o custo elevado, o que faz com que a sua utilização seja inviável para o uso rotineiro (SPRINZL et al., 2001).

O Fator Estimulante de Colônia Granulocítico Macrofágico (GM-CSF) é uma glicoproteína, que é produzida por uma variedade de células humanas, incluindo fibroblastos, células endoteliais e do sistema imunológico. Essa substância influencia a proliferação e diferenciação das células-tronco (*stem cells*) hematopoiéticas e regula várias funções relacionadas à maturação dos leucócitos, sendo usado como medicação em alguns indivíduos imunodeprimidos. A administração desse fator em feridos e queimados diminui significativamente o período de cicatrização. Vários artigos relatam o efeito benéfico do GM-CSF em mucosites causadas por quimio e radioterapia. No entanto, o seu mecanismo de ação, nesse processo, ainda não foi bem esclarecido (MASUCCI et al., 2005).

Em um estudo realizado por Nicolatou-Galitis et al. (2001), após a administração de o GM-CSF em 46 pacientes com MO grau 2 a 4, sob a forma de

bochecho, observaram que a severidade da MO reduziu significativamente em 26 pacientes, enquanto os demais (20), concluíram o tratamento com mucosite grau 1.

Masucci et al. (2005) com o objetivo de determinar a eficácia do GM-CSF, aplicado sob a forma parenteral na redução e cura da MO induzida por radioterapia localizada na cavidade bucal e/ou orofaringe, comparando com tratamento convencional (grupo controle), puderam concluir que o GM-CSF é mais eficiente na redução das MO severas, que o tratamento convencional.

Sprinzi et al. (2001), ao avaliarem a utilização tópica do GM-CSF (Leukomax®) em relação ao bochecho com hidrocortisona (pantocaína), através de uma análise prospectiva e randomizada, em 35 pacientes com carcinomas avançados (estágio III e IV) submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço concomitante à quimioterapia, concluíram que não houve diferenças no grau de mucosite, percepção da dor e infecções cruzadas em ambos os grupos.

O KGF (fator de crescimento para ceratinócitos) é membro do fator de crescimento fibroblástico (FGF), o qual foi isolado, inicialmente, pelos fibroblastos pulmonares na forma da proteína FGF-7, cuja ação é estimular os queratinócitos e é exclusivamente sintetizado por células mesenquimais, particularmente, pelos fibroblastos ou, pelas células tumorais. O palifermim-Kepivance® (fator de crescimento para ceratinócitos humano-HuKGF), proteína recombinante derivada da *Escherichia coli*, é uma versão do KGF com atividade biológica semelhante à proteína natural, mas com uma estabilidade aumentada. Quando administrado de forma sistêmica, estimula a diferenciação, proliferação e crescimento das células epiteliais; induz um mecanismo citoprotetor nas células do epitélio de todo o trato gastrointestinal e desempenha um importante papel na cicatrização de feridas (DÖRR et al., 2005; DÖRR, REICHEL, SPEKL, 2005; PETERSON, 2006; SPIELBERGER et al., 2004).

Spielberger et al. (2004), através de um estudo duplo cego, compararam uso endovenoso do palifermim em relação a um placebo, no desenvolvimento da MO, em 212 pacientes com câncer hematopoiético. Nessa pesquisa, 106 pacientes receberam o palifermim e 106, o placebo, durante três dias consecutivos, imediatamente após iniciar a radio e quimioterapia e, após o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Os autores concluíram que o palifermim reduziu a duração e

severidade da MO, uma vez que a incidência de MO graus 3 ou 4 (WHO) foi 63% no grupo do palifermim e, 98% no placebo; além disso, os pacientes que apresentaram esse grau de MO possuíram uma duração da mesma em torno de seis dias no grupo do palifermim e, nove dias no placebo.

Outra substância relatada na literatura para prevenir ou aliviar a MO é a clorexidina, enxagüatório de amplo espectro efetivo sobre bactérias Gram–negativas e Gram–positivas, aeróbias e anaeróbias. Essa substância vem sendo avaliada em várias triagens randomizadas, entretanto, nenhuma delas mostrou a sua eficiência em relação à MO (GARDEN, 2003).

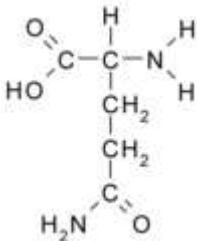
Labbate et al. (2003) realizaram um estudo clínico prospectivo, duplo cego, selecionando 21 portadores de câncer de cabeça e pescoço, que foram alocados em dois grupos: placebo – água destilada (n=11) e medicação – gluconato de clorexidina 0,12% (n=10). Os pacientes executavam dois bochechos diários e eram avaliados semanalmente. Os autores justificaram o uso da clorexidina no estudo, uma vez que, por tratar-se de um antisséptico, poderia auxiliar na prevenção da modificação da microbiota bacteriana bucal, diminuindo assim, os quadros de mucosite. Ao término da pesquisa, eles observaram que, nos pacientes que usaram placebo, a MO foi mais intensa em seis das 10 semanas de avaliação, e a frequência e intensidade das dores foram piores na quarta semana de radioterapia. Assim, concluíram que o gluconato de clorexidina não eliminou as lesões da mucosa, mas diminuiu significativamente os seus efeitos deletérios e a sua intensidade, sem apresentar um reflexo persistente na qualidade de vida dos pacientes estudados.

Ressalta-se que, em 2005, a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e o *International Society for Oral Oncology* (ISOO) não recomendaram o uso do sucralfato, de pastilhas antibióticas, da clorexidina e da glutamina sistêmica como agente preventivo da MO radioinduzida, nem como tratamento para a MO quimioinduzida. Entretanto, o uso do palifermim foi recomendado em pacientes com neoplasias hematológicas malignas.

2.3 GLUTAMINA: uma nova esperança para a prevenção e o controle da mucosite oral

A glutamina ($C_5H_{10}O_3N_2$), aminoácido neutro que age como substrato na síntese de nucleotídeo, está presente em várias proteínas e é o aminoácido mais abundante no plasma e nos tecidos, constituindo 60% dos aminoácidos livres no músculo esquelético (BERGSTROM et al., 1974).

Quadro 2: Características da Glutamina: nomenclatura, símbolo, nome químico, classificação, estrutura linear e estrutura tridimensional.

Nomenclatura	Glutamina
Símbolo	Gln ou Q
Nome Químico	Ácido 2-aminoglutarâmico
Classificação	Aminoácido polar neutro
Estrutura Linear	
Estrutura Tridimensional	

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Glutamina>.

Representa, em humanos, cerca de 20% do total de aminoácidos livres no plasma, com concentrações que variam de 0,5 a 0,9mM. Este aminoácido não é considerado essencial, pois pode ser sintetizado pelo organismo. Entretanto, em situações que levam a um intenso catabolismo, o que pode ser observado nos casos de trauma, septicemia, Aids, grandes cirurgias, queimaduras extensas, inflamações e câncer, a concentração intracelular e do plasma de glutamina reduz em torno de 50%, estabelecendo-se um quadro de deficiência deste aminoácido. Por isso, foi

recentemente reclassificado como “condicionalmente essencial” (LACEY, WILMORE, 1990; SMITH, WILMORE, 1990).

Quando se diz que um composto químico é essencial, significa que o organismo é incapaz de sintetizá-lo em quantidades suficientes para atender a uma determinada função fisiológica. Contudo, atualmente, sabe-se que muitos aminoácidos não-essenciais, como a glutamina, necessitam ser ingeridos sob certas condições em que a demanda metabólica excede a capacidade do organismo em sintetizá-los. Por isso, esses aminoácidos são considerados “condicionalmente essenciais”, isto é, devem ser supridos pela dieta para atender as necessidades orgânicas (PADOVESE et al., 2000).

As situações relatadas anteriormente, quando a demanda de glutamina é maior que a sua produção, caracterizam-se por um balanço nitrogenado negativo, com elevação das taxas de degradação protéica muscular, o que provoca alterações importantes no fluxo deste aminoácido entre os tecidos, com o aumento do seu consumo no trato gastrintestinal, nos rins e pelos leucócitos. Se as necessidades desses tecidos excederem a capacidade de síntese no músculo esquelético, ocorrerá uma imediata diminuição do conteúdo intracelular. Com a escassez de suas reservas, as concentrações plasmáticas diminuem, e assim, instala-se um estado de deficiência de glutamina (HALL, HEEL, McAULEY, 1996; LACEY, WILMORE, 1990).

Em 1873, Hlasiwetz e Habermann consideraram, pela primeira vez, a existência da glutamina, quando sugeriram que a amônia encontrada em hidrolisados protéicos era resultado da sua liberação a partir da glutamina e asparagina (aminoácido não-essencial). Contudo, só em 1932, o isolamento da glutamina foi descrito a partir de um hidrolisado protéico. Daí, em diante, apesar dos estudos contínuos sobre este aminoácido, apenas em 1955, após trabalhos desenvolvidos por Eagle, obteve-se a primeira evidência que a glutamina possui propriedades metabólicas relevantes, sendo um aminoácido importante para o crescimento e para a manutenção de células em cultura. Estudos posteriores demonstraram que este aminoácido é precursor de nucleotídeo e de outras moléculas, além de funcionar como substrato energético para a proliferação celular (BULUS et al., 1989; CURI, 2000; EAGLE, 1959).

No período compreendido entre 1950 e 1960 esclareceu-se a função da glutamina na síntese protéica e evidenciou-se a sua importância como intermediário para um grande número de vias metabólicas em diferentes tipos de células. A glutamina é um aminoácido “rico” em nitrogênio, o qual contém dois grupos de amina por molécula. Essa característica corrobora para o seu papel importante como doador de átomos de nitrogênio, durante a síntese de purinas, pirimidina e amino-açúcares. Nos rins, participa no controle do equilíbrio ácido-básico como o mais importante substrato para a aminogênese. No fígado, pode servir como substrato glicogênico (CURI, 2000; LACEY, WILMORE, 1990).

O metabolismo da glutamina é regulado por duas enzimas: a glutaminase e a glutamina sintetase. A glutaminase, enzima que apresenta alta atividade nas células que se dividem rapidamente, hidrolisa a glutamina em glutamato e íon amônio. Esse processo é importante para as trocas de nitrogênio. Já, a glutamina sintetase catalisa a conversão de glutamato em glutamina, usando a amônia como fonte de nitrogênio (ARDAWI, NEWSHOLME, 1983; COLLEONE et al., 2000; CURI, 2000).

A hidrólise da glutamina, pela glutaminase, é o primeiro passo para a sua utilização, pois, à medida que o glutamato vai sendo formado, outras reações podem ocorrer. A glutaminase está presente em diversos organismos, como bactérias, plantas e animais. A glutamina sintetase foi encontrada em três classes, contudo, nos mamíferos, só existe a classe II, onde ela se distribui amplamente nos tecidos. No cérebro, esta enzima serve como importante agente na desintoxicação de amônia e na geração de glutamina na ressíntese de glutamato; no pulmão e no músculo, é responsável pela manutenção da concentração de glutamina no plasma em situações fisiológicas e de injúria; no fígado, é essencial para o controle do metabolismo de nitrogênio e para manutenção do pH do organismo (COLLEONE et al., 2000; CURI, 2000).

Nas neoplasias malignas, verifica-se um aumento significativo do metabolismo celular, o que representa, na verdade, um mecanismo de adaptação à proliferação rápida de suas células, durante o crescimento tumoral. O consumo elevado de glicose, por essas células, constitui uma de suas principais características (FERNANDES et al, 2000). Há consenso que a glicose e a glutamina são os substratos mais importantes

para as células malignas, uma vez que essas necessitam de suprimento constante de substratos energéticos e nitrogenados para a produção de macromoléculas necessárias à proliferação celular (MEDINA et al., 1992).

A competição entre as células malignas e as normais, pelo substrato circulante e pelos estoques do organismo leva à depleção e, muitas vezes à caquexia. O quadro de caquexia e de proteólise muscular, observado em pacientes com neoplasia maligna, não pode ser explicado somente pela diminuição da ingestão alimentar, mas também pela demanda metabólica aumentada e ainda pela disfunção do trato gastrintestinal. Há uma intensa mobilização de glutamina do tecido muscular, com redução da concentração plasmática desse aminoácido, prejudicando, por exemplo, a função dos leucócitos. Por isso, terapias que possam interferir no metabolismo da glutamina do paciente com lesão maligna vêm sendo propostas, com o objetivo de melhorar as suas condições gerais, minimizando, desta forma, os efeitos catabólicos da caquexia, através de uma melhora da função imune, manutenção da integridade da mucosa intestinal e balanço nitrogenado. Os efeitos da glutamina sobre o sistema imunológico e a barreira intestinal são importantes para a prevenção da septicemia (FERNANDES et al., 2000; PADOVESE et al., 2000).

De acordo com Padovese et al. (2000), pesquisas, em animais, revelaram que a glutamina potencializa o efeito da quimioterapia, o que resulta no aumento da eficiência do tratamento, além de diminuir os seus efeitos colaterais, tornando possível a administração de doses mais elevadas, o que, conseqüentemente, aumenta a sobrevida do paciente ou, até mesmo, possibilita a sua cura.

A administração da glutamina também pode ser útil, durante o tratamento radioterápico, uma vez que este destrói células tumorais e também tecidos normais, principalmente, aqueles que apresentam rápida renovação (*turnover*), como a mucosa do intestino, da boca e do estômago (KLIMBERG, McCLELLAN, CLAUDE, 1996). Além disso, a glutamina potencializa a radioterapia elevando a sua capacidade tumoricida. O mecanismo pelo qual o aminoácido exerce esse efeito envolve a diminuição da concentração de glutathione redutase (GSH) tumoral, enquanto aumenta a quantidade deste metabólito no enterócito (KLIMBERG, McCLELLAN, CLAUDE, 1996).

A glutathione redutase (GSH) é um produto do metabolismo da glutamina, que apresenta função antioxidante, isto é, protege os tecidos normais contra injúrias oxidativas. A concentração desta substância nas células tumorais é cinco a 50 vezes maior que nas células sadias. Níveis elevados de GSH oferecem resistência à quimio e radioterapia, logo, em tecidos normais, quando as reservas de GSH estão baixas, as células sofrem a toxicidade dessas terapias. Com o fornecimento de glutamina, os níveis de GSH aumentam e as células normais ficam mais resistentes a essa toxicidade (HONG et al., 1992; ROUSE et al., 1995; CAIO et al., 1998).

Em contrapartida, a suplementação com glutamina parece reduzir as reservas intratumorais de GSH, o que faz com que a terapia antineoplásica atue nas células neoplásicas. Isso ocorre porque a glutamina aumenta a seletividade do tumor às drogas, protegendo os tecidos normais e sensibilizando as células tumorais à quimioterapia, o que aumenta a sua eficácia (SAVARESE et al., 2003).

Existem várias possíveis explicações para a dicotomia do metabolismo da GSH nas células tumorais e normais. Uma possibilidade reside no fato de que o aumento local da concentração de glutamato inibe o transporte de GSH dentro da mitocôndria das células tumorais, o que não ocorre nas mitocôndrias das células normais. Outra hipótese pode ser explicada, porque a glutamina regula a diminuição do metabolismo do GSH no tumor e aumenta nas células normais, uma vez que no interior destas células, a produção de GSH requer uma enzima denominada oxoprolinase, que catalisa a formação do dipeptídeo γ -glutamil-glutamina, o imediato precursor da GSH. No interior daquelas células, onde o meio é mais ácido que as células normais, a oxoprolinase possui dificuldade para agir. Além disso, nas células normais, isso pode ser superado através da administração de glutamina, que agirá como um receptor de γ -glutamil, formando o dipeptídeo γ -glutamil-glutamina, aumentando a concentração da enzima glutaminase. Contudo, os níveis desta enzima não se elevam nas células tumorais, assim, ocorre diminuição de GSH no tumor, mas não nos tecidos normais. Esta hipótese encontra suporte em dados, que mostram que neoplasias malignas que contêm altos níveis de γ -glutamil transferase são mais resistentes à citotoxicidade provocada pela quimioterapia (CARRETERO et al., 2000; ROUSE et al., 1995).

A glutamina é um aminoácido requisitado para superar as necessidades biológicas de células danificadas, cuja capacidade de prevenir e tratar a MO vem sendo estudada (EPSTEIN, KLASSER, 2006). Após uma revisão de literatura sobre suplementação nutricional, sugere-se que a glutamina pode melhorar a MO após quimioterapia (GARCIA-DE-LORENZO et al., 2003).

Em um estudo duplo-cego e controlado por placebo, 24 pacientes tratados com quimioterapia foram randomizados para dois grupos: um recebeu placebo (glicina) e o outro recebeu a medicação (glutamina). Os pacientes foram avaliados diariamente e orientados a bochechar e engolir a substância duas vezes ao dia. Entretanto, aqueles que apresentaram dificuldade em engolir, foram orientados a eliminar o conteúdo. Após a avaliação, verificou-se que baixas doses de glutamina, durante e após a quimioterapia, reduziu a duração e a severidade da MO quimioinduzida (ANDERSON, SCHOROEDER, SKUBITZ, 1998).

Pertenson e Petit (2004) realizaram um estudo controlado por placebo, em 2.084 pacientes com câncer de mama, que estavam se submetendo a tratamento quimioterápico, 326 desenvolveram MO grau 2 (WHO) ou mais elevado. Esses pacientes foram randomizados para receber suspensão de L-glutamina (AES-14), três vezes ao dia (2,5g) ou placebo, durante 14 dias, após a quimioterapia. Ao término da pesquisa, comparado com o placebo, o AES-14 reduziu o risco de desenvolvimento da MO igual ou maior que o grau 2 (WHO).

Jebb, Osborne e Maughan (1994), em uma pesquisa, na qual foram randomizados 28 pacientes com câncer gastrointestinal, os quais se submeteram à quimioterapia, verificaram que a glutamina (16g/dia, durante oito dias) não foi eficaz para a MO quando comparada com o grupo que usou placebo. Os autores concluíram que talvez a dose e a duração do tratamento com o aminoácido tenham sido insuficientes para a diminuição da MO.

Não há relatos, na literatura, de pesquisas sobre a influência da glutamina na MO induzida pela radioterapia. Exceto o estudo randomizado, cego simples realizado por Huang et al (2000), que incluiu pacientes (n=17) portadores de câncer de cabeça e pescoço, os quais receberam radioterapia isolada ou adjuvante. Os pacientes foram randomizados para dois grupos: o grupo I (n=8) recebeu 2g de glutamina em 30ml de

solução salina e o grupo II (n=9) que utilizou apenas solução salina. Os pacientes foram orientados a fazer bochecho quatro vezes ao dia, por três minutos, no trans-terapia por radiação. A partir daí, os autores concluíram que a glutamina reduziu significativamente a duração e a severidade da MO, durante o tratamento.

Em uma pesquisa realizada por Savarese et al. (2003), através de uma revisão de literatura nos dados da MEDLINE, durante o período de 1980-2003 sobre a utilização da glutamina em humanos e animais, os autores verificaram que o papel da glutamina na prevenção da MO induzida pela quimio e radioterapia está evoluindo. A suplementação com glutamina possui alto custo e pode reduzir complicações gastrintestinais, neurológicas e cardiológicas provocadas pela terapia antineoplásica. Entretanto, mais estudos, em especial, controlados por placebos são necessários para definir a sua importância no controle da toxicidade induzida pelo tratamento quimioterápico.

A glutamina tem sido foco de muito interesse científico devido a sua importância para o metabolismo e para a função das células como enterócitos, linfócitos, fibroblastos e células tumorais. Essas células compartilham algumas características bioquímicas como rápido crescimento, glicólise acentuada e atividade aumentada da enzima glutamina sintetase (VASCONCELOS, TIRAPEGUI, 1998). Contudo, a sua eficácia como agente utilizado para o tratamento da MO induzida por quimioterapia ou por radiação não está bem elucidada na literatura. Desta forma, evidencia-se a necessidade de estudos que possam esclarecer a sua ação nos pacientes submetidos à terapia antineoplásica.

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo tem como propósito avaliar a utilização da glutamina para prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida, em pacientes com Carcinoma Espinocelular de boca e orofaringe atendidos no ambulatório do PROMO (Programa Multidisciplinar de Odontologia Aplicada à Oncologia) do Hospital Dr. Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa -Paraíba –Brasil, no período compreendido entre abril de 2005 a outubro de 2006.

4 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

4.1. POSICIONAMENTO ÉTICO DA PESQUISA

Após a aprovação, do projeto de pesquisa, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, no dia 22 de outubro de 2004 (Anexo 1), os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE (Apêndice A), cujo posicionamento ético contemplou a Resolução CNS nº 196/96, observando-se os riscos e benefícios para o mesmo, uma vez que a medicação, já utilizada em estudos anteriores, não produziu efeitos colaterais, nem desconforto para o paciente (ANDERSON, SCHROEDER, SKUBITZ, 1998; HUANG et al., 2000; SKUBITZ, ANDERSON, 1996), sendo benefício maior ou, no mínimo, igual às alternativas de tratamento, que se propõem a prevenir e controlar a mucosite oral radioinduzida.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

A pesquisa constituiu-se em um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Justifica-se a utilização do placebo (soro fisiológico), neste estudo, em virtude de não existir um método ou terapia protocolada, até o presente momento, a qual seja comprovadamente eficaz e segura para a prevenção e para o controle da MO.

4.3 LOCAL PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Referência para Tratamento de Câncer no Estado da Paraíba - Hospital Dr. Napoleão Laureano, situado à Av. Capitão José Pessoa, 1140, Jaguaribe, CEP: 58015-170, na cidade de João Pessoa-Paraíba-Brasil. O ambulatório utilizado foi o do PROMO, serviço que se propõe a realizar os atendimentos odontológicos dos pacientes em tratamento nesta instituição.

4.4 POPULAÇÃO E SELEÇÃO DA AMOSTRA

A população alvo deste estudo compreendeu os pacientes portadores de CEC localizado na cavidade bucal, que se submeteram ao tratamento radioterápico e foram atendidos no ambulatório do PROMO do Hospital Dr. Napoleão Laureano, antes de iniciar a radioterapia.

Durante o período compreendido entre abril de 2005 e outubro de 2006, 23 pacientes consecutivos, atendidos no ambulatório do PROMO, que concordaram em participar do estudo, foram randomizados, de acordo com a chegada ao referido serviço, segundo os critérios de elegibilidade, para dois grupos: Grupo I (experimental), que recebeu a glutamina e Grupo II (controle), que utilizou o soro fisiológico.

A farmacêutica responsável pela manipulação do aminoácido distribuiu os pacientes aleatoriamente em cada grupo. O código só foi revelado após a conclusão do tratamento de cada paciente, sendo o estudo conduzido, desta forma, de modo duplo cego.

Após a randomização, 17 pacientes concluíram a pesquisa: oito participaram do Grupo I e nove fizeram parte do Grupo II, enquanto seis foram excluídos pelos seguintes motivos: um paciente foi a óbito na quinta semana de avaliação; um quebrou o protocolo na segunda semana, pois viajou e não retornou à consulta semanal; três só

compareceram à primeira consulta e um foi interno, na primeira semana, e não levou a medicação ao hospital, não completando o protocolo.

4.5 MÉTODO

4.5.1 Critérios de Inclusão

Foram elegíveis para este estudo pacientes de ambos os gêneros; sem distinção étnica; maiores de 18 anos; os quais se submeteram à radioterapia externa, para o tratamento de Carcinoma Espinocelular (CEC) de boca e orofaringe, com, pelo menos, metade das áreas da mucosa de revestimento da cavidade bucal incluída nos campos de irradiação. O tratamento radioterápico teve indicação exclusiva, pós-operatória ou concomitante à quimioterapia. Os pacientes obrigatoriamente assinaram o TCLE (Apêndice A) e permitiram a realização de tratamento odontológico previamente à radioterapia.

4.5.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos desta pesquisa os pacientes submetidos à radioterapia paliativa; aqueles que não conseguiam abrir a boca de forma satisfatória para a realização do exame físico intrabucal; pacientes que fizeram uso de drogas profiláticas tópicas ou de qualquer colutório bucal e, por último, pacientes que apresentaram *Karnofsky Performance Status* < 70 (KARNOFSKY et al., 1951). Ressalta-se que a interrupção do uso da solução oral por apenas um dia e a falta às consultas de avaliação odontológica foram consideradas descumprimento do protocolo pré-

estabelecido, implicando na eliminação do paciente do estudo, incluindo, neste caso, os pacientes que foram à óbito,

4.5.3 Coleta dos Dados

Os pacientes foram encaminhados pelo Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço ou pelo Serviço de Radioterapia do Hospital Napoleão Laureano ao PROMO, onde foram realizados todos os procedimentos referentes à coleta de dados. Os exames foram realizados em consultório odontológico instalado neste hospital, sendo utilizado, para obtenção dos dados iniciais referentes ao exame físico intrabucal, espelho clínico, espátula de madeira descartável e gaze estéril (Foto 1).



Foto 1: Bandeja utilizada para o exame físico intrabucal, contendo espelho clínico, espátula descartável e gaze estéril.

4.5.3.1 Dados demográficos, hábitos, comorbidades e aspectos relacionados à neoplasia maligna

Antes de iniciar o tratamento radioterápico, no momento que foi realizado o exame clínico do paciente, obteve-se, do prontuário médico, os seus dados demográficos e os dados relacionados à neoplasia maligna, como localização, classificação clínica (TNM), diagnóstico histopatológico e tratamento proposto. Ainda neste instante, coletaram-se dados referentes a hábitos, comorbidades e utilização de medicamentos.

Os aparelhos utilizados para radiação foram o Acelerador Linear Mevatron VI ou o Cobalto Theratron 80. O tratamento radioterápico foi realizado usando três campos, dois laterais e opostos, para o tratamento do leito tumoral, e um campo cervical anterior para o tratamento da região cervical inferior e fossas supraclaviculares. Fracionamento convencional foi empregado, em todos os pacientes, uma fração por dia (1,8 – 2 Gy), cinco frações por semana (ANG 1998). A dose total de irradiação aplicada ao tumor, o número de frações, o tempo total de tratamento (número de dias, do início ao término da radioterapia) e o tempo compreendido entre o término da radioterapia e o início do estudo foram registrados. Interrupções não planejadas ocorreram devido à quebra do aparelho radioterápico ou, a complicações agudas (mucosite oral, radiodermite) em decorrência do próprio tratamento.

4.5.3.2 Avaliação Estomatológica

A avaliação estomatológica foi realizada na primeira consulta, antes da radioterapia, tomando como base os critérios de Lockhart e Clark (1994), para a verificação da presença de cárie, estado de saúde periodontal e higiene bucal, conforme Quadro 3. Foi observado se o paciente era portador de prótese, bem como, o tipo utilizado (parcial, total).

Os pacientes foram advertidos a respeito das possíveis complicações orais induzidas pela radioterapia e receberam, por escrito, orientações que deveriam seguir, durante todo o tratamento (Apêndice B). Radiografia panorâmica também foi solicitada a todos os participantes, uma vez que este procedimento faz parte do protocolo do PROMO, para avaliar as necessidades de tratamento do paciente, antes que o mesmo inicie a terapia antineoplásico proposta.

Quadro 3 - Critérios de avaliação estomatológica (adaptado).

Condição	Escore	Descrição
Cárie	1	Ausência de cáries
	2	Presença de cáries discretas
	3	Cáries óbvias
	4	Cáries extensas generalizadas
	5	Edêntulo
Estado Periodontal	1	Gengiva sadia
	2	Gengivite
	3	Perda óssea significativa (40%), mínima mobilidade dentária
	4	Doença avançada, mobilidade dentária generalizada
	5	Edêntulo
Higiene Bucal	1	Excelente, sem biofilme ou cálculo visível
	2	Boa, pouco biofilme e sem cálculo
	3	Regular, biofilme moderado e cálculo visível
	4	Higiene bucal precária
	5	Edêntulo

Fonte: Lockhart e Clark (1994).

Os indivíduos que necessitavam de tratamento odontológico foram atendidos, na tentativa de eliminar possíveis focos de infecção dental e traumas mecânicos, devido a arestas dentárias ou restaurações inadequadas, antes do início da radioterapia.

Os exames físicos intra e extrabucal foram realizados semanalmente, durante todo o período que o paciente foi irradiado até uma semana após o término do tratamento. Além disso, medidas preventivas e terapêuticas para outras complicações orais agudas radioinduzidas foram aplicadas.

Os pacientes foram orientados a realizar uma eficiente higiene bucal; o uso de escova macia foi recomendado; cremes dentais mentolados ou de sabores ácidos foram desaconselhados, sugerindo-se a utilização de cremes dentais infantis de sabores neutros e suaves, considerando, todavia, a tolerância do paciente; foram advertidos para a absoluta restrição a qualquer anti-séptico bucal, evitando interferência nos resultados e na irritação adicional da mucosa, durante a radioterapia. Além dos dentes, orientou-se também a correta higiene da língua, através de escova e/ou limpadores linguais.

Todos os pacientes também foram orientados a evitar alimentos condimentados, ácidos e cítricos, viscosos, e também servidos a temperaturas extremas, geladas ou quentes. Foram sugeridos alimentos de consistência macia, de preferência, à temperatura ambiente (GONÇALVES, 2001).

4.5.3.3 Outras complicações orais agudas radioinduzidas

O diagnóstico clínico de candidíase foi realizado com base na evidência clínica da infecção e efetividade da terapêutica antifúngica. Lesões de herpes labial recorrente também foram diagnosticadas com base na história clínica do paciente associada à sintomatologia da afecção. Xerostomia foi considerada mediante queixas e evidência clínica de boca seca. Disgeusia, xerostomia e dor foram avaliadas subjetivamente, pela impressão clínica e queixas dos pacientes (CARDOSO et al., 2005; GONÇALVES, 2001).

O antifúngico tópico (Nistatina Oral 100.000 UI/ml) foi prescrito a todos os pacientes, quatro vezes ao dia para prevenção e tratamento de candidíase bucal, sendo adicionado, no caso de queilite angular, Miconazol Gel Oral a 2% (quatro vezes ao dia). Quando o paciente apresentou comprometimento da orofaringe, o antifúngico Fluconazol (150 mg, via oral, uma vez ao dia, durante três dias) foi prescrito. Herpes labial recorrente, observada apenas em um paciente, foi tratada com Aciclovir tópico

(5%) e sistêmico (200mg) cinco vezes ao dia. Para a infecção bacteriana (n=2), foi prescrito Amoxicilina 500mg de 8/8 horas, durante 10 dias.

Substituto artificial de saliva (apresentação em solução), foram utilizados para o alívio da xerostomia. Os pacientes com xerostomia também foram orientados a higienizar, cuidadosamente, o dorso da língua antes das refeições, facilitando o contato das papilas com o alimento e, desta forma, favorecer a sensação do paladar.

4.5.3.4 Estado Geral dos Pacientes

O estado geral do paciente foi avaliado através da utilização do *Karnofsky Performance Status* (KPS), de acordo com a escala de Karnofsky e colaboradores (1951). Essa escala permite que o paciente portador de câncer seja classificado de acordo com o seu comprometimento funcional e mede a sua capacidade para realizar tarefas simples. A contagem vai de 0 a 100 (Quadro 4). O *score* maior (100) significa que o indivíduo é capaz de realizar atividades diárias. KPS também pode ser usado para comparar a efetividade de diferentes terapias, avaliar o prognóstico do paciente, medir suas alterações funcionais e determinar se o mesmo apresenta condições para participar de estudos científicos.

Quadro 4: Escala de Karnofsky e colaboradores (1951) para avaliação do estado geral do paciente.

KPS	Condições do Paciente	
100	Normal; sem queixas	Capaz de realizar atividade normal e trabalhar; não requer cuidado especial.
90	Normal; queixas menores	
80	Normal, alguns sintomas e sinais	
70	Cuida-se sozinho, capacitado	Incapaz de trabalhar; capaz de permanecer em casa; cuidados com relação à maioria das necessidades pessoais; precisa de grau variável de assistência de terceiros.
60	Requer assistência ocasional	
50	Assistência considerável, freqüentes cuidados médicos	
40	Incapacitado, requer assistência especial	Incapaz de cuidar-se; requer cuidados equivalentes aos proporcionados por instituição ou hospital; doença em progressão rápida.
30	Incapacitado, hospitalizado	
20	Muito doente, requer assistência permanente	
10	Moribundo	
0	Morto	

Fonte: <http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html>

4.5.3.5 Mucosite oral radioinduzida

Os pacientes submeteram-se, semanalmente, a uma avaliação odontológica, incluindo gradação de mucosite subjetiva e objetiva.

4.5.3.5.1 Mucosite objetiva

Para a avaliação da mucosite objetiva, utilizou-se o critério de toxicidade aguda da *World Health Organization* – WHO, que é a referência para a avaliação da mucosite dentro da instituição estudada (MILLER et al. 1981). Ausência de mucosite corresponde

ao grau WHO 0, mucosite leve grau WHO 1, mucosite moderada grau WHO 2 e a severa é representada pelos graus WHO 3-4. A descrição da severidade clínica da mucosite é apresentada no Quadro 5.

Os estudos mais recentes utilizaram, principalmente, a classificação proposta pela WHO, para graduar a MO objetiva (BONAM et al., 2005).

Quadro 5: Gradação da mucosite oral segundo o critério WHO.

WHO	Severidade da reação	
0	Sem evidência de mucosite	Ausência
1	Eritema; lesões assintomáticas	Mucosite Leve
2	Eritema; úlceras; pode ingerir sólido	Mucosite Moderada
3	Eritema; úlceras; só pode ingerir líquido	Mucosite Severa
4	Úlceras confluentes; alimentação não é possível	

Fonte: Miller et al. 1981.

4.5.3.5.2 Mucosite subjetiva

A avaliação subjetiva da mucosite foi graduada, de acordo com critérios adotados por Huang et al. (2000), da seguinte forma: Grau 0: sem dor; Grau 1: com dor, sem necessidade de modificação da dieta oral; Grau 2: com dor e restrições a alimentos moles; Grau 3: com dor e restrições a líquidos; Grau 4: com dor e impossibilidade de alimentação oral.

4.5.3.6 Administração da Glutamina

No Grupo I, foram utilizados 2g de glutamina diluídos em 15ml de solução salina a 0,9%. O paciente recebeu recipientes plásticos (Foto 2), contendo 15ml de suspensão e foi orientado a fazer bochechos, durante três minutos, seguido de eliminação do produto; quatro vezes ao dia (antes das refeições e antes de dormir), diariamente, em domicílio, durante todo o tratamento radioterápico, com início na manhã da primeira aplicação e término, uma semana após o mesmo. O paciente foi orientado a agitar a suspensão, antes da sua utilização. A medicação era cedida, ao paciente, pela pesquisadora, em quantidades suficientes para uma semana, quando então, o mesmo retornava para avaliação.



Foto 2: Recipientes plásticos utilizados para armazenar a suspensão de glutamina e o soro fisiológico

Os pacientes do Grupo II fizeram bochechos com 15ml de soro fisiológico a 0,9% e foram orientados a seguir os mesmos passos do Grupo I.

2.5.3.7 Índice de massa corporal (IMC)

Medidas antropométricas usuais de peso (Kg) e altura (cm) foram aferidas na primeira consulta, para o cálculo do IMC do paciente antes de iniciar o tratamento, como também, seu peso foi verificado ao final do tratamento, para o cálculo do IMC após o término da terapia. O IMC é o índice de peso de uma pessoa em relação à sua altura (Kg/m^2), afim de verificar se o mesmo excede ao da média da população. É importante ressaltar que o IMC é apenas um indicador (serve como parâmetro de comparação), por isso, todos os pacientes foram orientados a realizar uma avaliação nutricional. No Quadro 6, destaca-se a classificação proposta pela OMS (1995), com os respectivos limites de corte para o IMC.

Quadro 6: Classificação do IMC de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

IMC em Adultos	Condição
Abaixo de 18,5	Abaixo do peso
Entre 18,5 e 24,5	No peso normal
Entre 25,0 e 29,9	Sobrepeso grau I
Entre de 30,0 e 40,0	Sobrepeso grau II
Acima de 40	Sobrepeso grau III

Fonte: OMS, 1995.

2.6 MATERIAIS

Os seguintes materiais foram utilizados para a realização dos exames físicos intra e extrabuciais: máscara, luva, gorro, óculos de proteção, gaze estéril, bandeja clínica, espelho clínico e espátula de madeira descartável.

2.7 REGISTRO DE DADOS

Os dados demográficos, clínicos e terapêuticos foram anotadas em uma ficha odontológica individual (Apêndice C), a qual foi elaborada especificamente para o estudo. As variáveis foram categorizadas e codificadas numericamente para aplicação em banco de dados computadorizado.

2.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, com auxílio do *software* Stata SE, 9.2.

Para a apresentação dos resultados, os dados quantitativos foram resumidos através das medidas usuais de locação (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão, valores mínimo e máximo). Para os dados quantitativos construíram-se tabelas de frequências absolutas e relativas. A avaliação do efeito da glutamina sobre o grau de mucosite foi avaliada através do Teste de *Mann-Whitney*. As fontes de associação entre tratamentos e grau de mucosite foram avaliadas através da técnica de resíduos ajustados em tabelas de contingência. As médias de IMC, antes e depois do tratamento, foram comparadas, em cada grupo de pacientes, pelo Teste t de *Student* para amostras pareadas. A variação semanal do grau de mucosite foi avaliada através do ajuste de modelos de regressão logística ordinal, levando-se em consideração a possível correlação temporal das observações realizadas em cada paciente. Nos testes foi adotado o nível de significância de 0,05.

5 RESULTADOS

No período compreendido entre abril de 2005 e outubro de 2006, 23 pacientes foram randomizados para dois grupos: Grupo I (experimental), que recebeu a glutamina e Grupo II (controle), que utilizou o soro fisiológico. Entretanto, 17 (74%) pacientes concluíram o estudo: oito (47%) constituíram o Grupo I e nove (53%) participaram do grupo II.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes estudados de acordo com o gênero e a etnia.

Gênero	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Masculino	6 (75,0%)	5 (55,6%)	11 (64,7%)
Feminino	2 (25,0%)	4 (44,4%)	6 (35,3%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Etnia			
Branca	6 (75,0%)	4 (44,4%)	10 (58,8%)
Não-branca	2 (25,0%)	5 (55,6%)	7 (41,2%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

Quanto à distribuição por faixa etária, a média (desvio padrão) da idade foi 61,2 anos, variando entre a idade mínima de 43 anos e a máxima de 90 anos. A idade mediana foi 58 anos.

Quase dois terços dos 17 pacientes (64,7%) eram do gênero masculino. A etnia branca (58,8%) foi mais prevalente do que a não-branca (41,2%), o que pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes estudados de acordo com o hábito.

Hábito	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Não	7 (87,5%)	8 (88,9%)	15 (88,2%)
Tabagista	1 (12,5%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

Apenas dois (11,8%) dos 17 pacientes ainda mantinham o hábito de fumar. Os demais se designaram como ex-tabagistas, deixando o hábito, no momento do diagnóstico da doença. Dos pacientes examinados, apenas um nunca foi etilista; os demais relataram ser ex-etilistas (Tabela 2).

Tabela 3: Distribuição dos pacientes estudados de acordo com as comorbidades.

Comorbidades	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Não	7 (87,5%)	5 (55,6%)	12 (70,6%)
Hipertensão	0 (0,0%)	2 (22,2%)	2 (11,8%)
Hipotensão	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Diabetes/hipertensão	1 (12,5%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

Na Tabela 3, verifica-se que aproximadamente 71% (n=12) dos 17 pacientes estudados estavam livres de comorbidades. Contudo, 11,8% (n=2) se referiam a hipertensão arterial; 5,9% (n=1) apresentavam hipotensão arterial e 11,8% (n=2) possuía hipertensão arterial e diabetes.

Tabela 4: Perfil estomatológico dos pacientes.

Cárie Dentária	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Ausência	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Discretas	4 (50,0%)	2 (22,2%)	6 (35,3%)
Óbvias	3 (37,5%)	3 (33,3%)	6 (35,3%)
Extensas	1 (12,5%)	2 (22,2%)	3 (17,6%)
Edêntulo	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Uso de Prótese			
Não	7 (87,5%)	8 (88,9%)	15 (88,2%)
Prótese total	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Prótese Parcial	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Higiene Bucal			
Boa	3 (37,5%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)
Regular	3 (37,5%)	4 (44,4%)	7 (41,2%)
Precária	2 (25,0%)	4 (44,4%)	6 (35,3%)
Edêntulo	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Estado Periodontal			
Sadia	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Gengivite	2 (25,0%)	2 (22,2%)	4 (23,5%)
Perda óssea significativa	3 (37,5%)	4 (44,4%)	7 (41,2%)
Avançada	2 (25,0%)	2 (22,2%)	4 (23,5%)
Edêntulo	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

A Tabela 4 apresenta um perfil estomatológico dos pacientes com relação à cárie dentária, o uso de prótese, higiene bucal e condições periodontais. Destacaram-se as cáries discretas e as óbvias. No momento do exame, constatou-se que apenas um paciente era edêntulo e a grande maioria (88,2%) não usava prótese. É importante ressaltar que nenhum paciente apresentou higiene bucal excelente, sendo as categorias de higiene regular (41,2%) e precária (35,3%) as mais freqüentes. No que diz respeito às condições periodontais, nenhum paciente apresentou gengiva clinicamente sadia, havendo predominância do estado de perda óssea significativa (41,2%), o que foi observado através de radiografia panorâmica.

Tabela 5: Distribuição dos pacientes com relação à realização de tratamento odontológico prévio à radioterapia.

Tratamento Odontológico Prévio	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Não	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Exodontia	5 (62,5%)	6 (66,7%)	11 (64,7%)
Raspagem coronária	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Restauração	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Exodontia/raspagem coronária	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Exodontia/restauração	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Raspagem coronária/restauração	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

Na amostra pesquisada, apenas um paciente não se submeteu à intervenção odontológica prévia à radioterapia, uma vez que era edêntulo, não havendo necessidade para tal procedimento. A exodontia foi a forma de tratamento odontológico prévio mais freqüente (Tabela 5).

Tabela 6: Distribuição do tumor em relação à sua localização e ao seu estadiamento clínico.

Localização do Tumor	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Palato duro	2 (25,0%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)
Assoalho bucal	1 (12,5%)	5 (55,6%)	6 (35,3%)
Base da língua	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Mucosa jugal	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Espaço retromolar	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
Orofaringe	0 (0,0%)	2 (22,2%)	2 (11,8%)
Lábio inferior	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Rebordo alveolar	2 (25,0%)	1 (11,1%)	3 (17,6%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Estadiamento			
Estádio I	1 (12,5%)	1 (11,1%)	2 (12,5%)
Estádio II	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)
Estádio III	3 (37,5%)	5 (55,5%)	8 (47,1%)
Estádio IV	3 (37,5%)	3 (33,3%)	6 (37,5%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

De acordo com a Tabela 6, quanto à localização do tumor, o assoalho bucal foi a localidade com a maior frequência (35,3%). Quanto à classificação clínica (TNM), a maioria deles estava classificada no estágio III (47,1%) e IV (37,5%).

Tabela 7: Distribuição dos pacientes de acordo com a terapia empregada e a dose administrada.

Terapia	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Radioterapia Exclusiva	2 (25,0%)	1 (11,1%)	3 (17,6%)
Radioterapia pós-cirurgia	4 (50,0%)	4 (44,4%)	8 (47,1%)
Radioterapia/Quimioterapia	2 (25,0%)	4 (44,4%)	6 (35,3%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Dose Total (cGy)			
4500	3 (37,5%)	3 (33,3%)	6 (35,3%)
5000	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
6000	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)
6400	1 (12,5%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)
6500	1 (12,5%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)
7000	2 (25,0%)	1 (11,1%)	3 (17,6%)
7040	0 (0,0%)	2 (22,2%)	2 (11,8%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

Todos os pacientes se submeteram a radioterapia externa exclusiva ou associada à outra forma terapêutica (cirurgia ou quimioterapia). Contudo, a terapia mais freqüentemente utilizada foi a radioterapia pós-cirurgia (47,1%). A dose total variou de 4.500 cGy (mais freqüente) a 7.040 cGy, o que pode ser observado na Tabela 7. O esquema de fracionamento das doses foi de 180 a 200 cGy aplicados diariamente, cinco vezes na semana, durante seis a 12 semanas.

Tabela 8: Classificação dos pacientes com relação ao *Performance Funcional Karnofsky* (KARNOFSKY et al., 1951).

Karnofsky	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Noventa	3 (37,5%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)
Oitenta	5 (62,5%)	9 (100,0%)	14 (82,4%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

Quanto às condições de saúde geral do paciente, foi possível observar que 17,6% (n=3) possuíam *Performance Funcional Karnofsky* 90 – normal, com queixas menores; enquanto 82,4% (n = 14) 80 – normal, com alguns sintomas (Tabela 8).

Tabela 9. Principais estatísticas descritivas do IMC dos pacientes, de acordo com o grupo de tratamento.

		Estatística Descritiva						Valor p*
Grupo	IMC	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	
Experimental	Antes da Radioterapia	8	25,3	4,8	18,5	25,2	30,7	0,002
	Depois da Radioterapia	8	23,6	4,9	17,2	23,8	29,5	
Controle	Antes da Radioterapia	9	23,9	3,6	19,2	23,1	29,8	0,001
	Depois da Radioterapia	9	22,3	3,2	17,7	22,0	26,9	

*Teste t de *Student* para amostras pareadas.

A Tabela 9 apresenta as principais estatísticas descritivas do Índice de Massa Corporal (IMC), para cada grupo de pacientes, o qual foi calculado antes do início da radioterapia e após a conclusão da mesma. Nos dois grupos, a média do IMC após o tratamento foi menor do que a média do IMC antes do tratamento. As diferenças observadas foram estatisticamente significativas. O mesmo pôde ser verificado com os seus valores mínimos e máximos do IMC.

Tabela 10: Distribuição do grau de mucosite oral objetiva, segundo a classificação da WHO nos Grupos I e II.

Grupo	Grau de Mucosite (WHO)			Total
	Grau 0	Grau 2	Grau 3	
Experimental	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)
Controle	1 (11,1%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	9 (100,0%)
Total	7 (41,2%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	17 (100,0%)

Teste de Mann–Whitney: $p = 0,003$

A Tabela 10 apresenta a distribuição do grau de mucosite oral objetiva no grupo experimental e no grupo controle, segundo o critério *World Health Organization* (WHO). O resultado do teste de *Mann–Whitney* mostra que a distribuição do grau de mucosite do grupo experimental foi significativamente diferente daquela do grupo controle ($p = 0,003$). A análise de resíduos ajustados, realizada para revelar as fontes de associação na Tabela 10, mostra que a proporção de mucosite grau 0 foi significativamente maior no grupo experimental do que no grupo controle, enquanto a proporção de mucosite grau 3 (severa) foi significativamente maior no grupo controle do que no grupo experimental. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções de mucosite grau 2 (moderada) nos dois grupos. O Gráfico 1 mostra a distribuição do grau de mucosite nos dois grupos de pacientes.

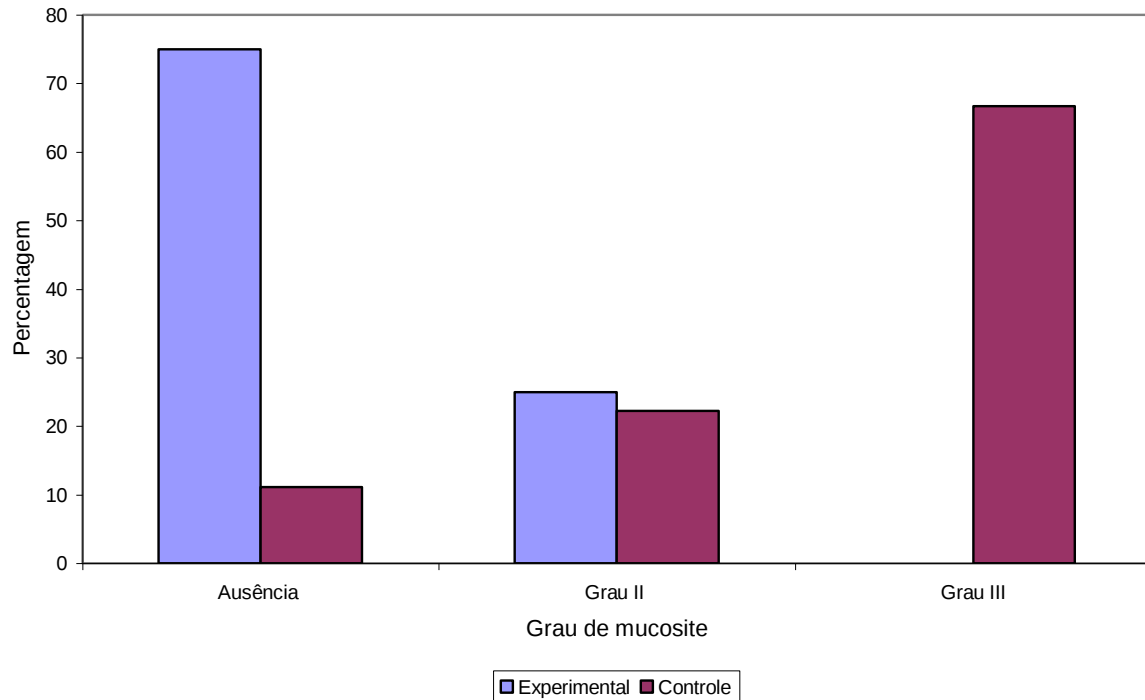


Gráfico 1: Distribuição do grau de mucosite oral objetiva segundo a classificação da WHO nos Grupos I e II.

Tabela 11: Distribuição do grau de mucosite oral subjetiva nos Grupos I e II.

Grupo	Grau de Mucosite (subjetiva)				Total
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	
Experimental	1 (12,5%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)
Controle	1 (11,1%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)
Total	2 (11,8%)	8 (47,1%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	17 (100,0%)

Teste de Mann–Whitney: $p = 0,061$

A Tabela 11 apresenta a distribuição do grau de mucosite no grupo experimental e no grupo controle segundo o critério subjetivo. De acordo com o resultado do teste de Mann–Whitney não houve evidência de que a distribuição do grau de mucosite do grupo experimental foi significativamente diferente daquela do grupo

controle ($p = 0,061$). O Gráfico 2 apresenta a distribuição do grau de mucosite nos dois grupos de pacientes.

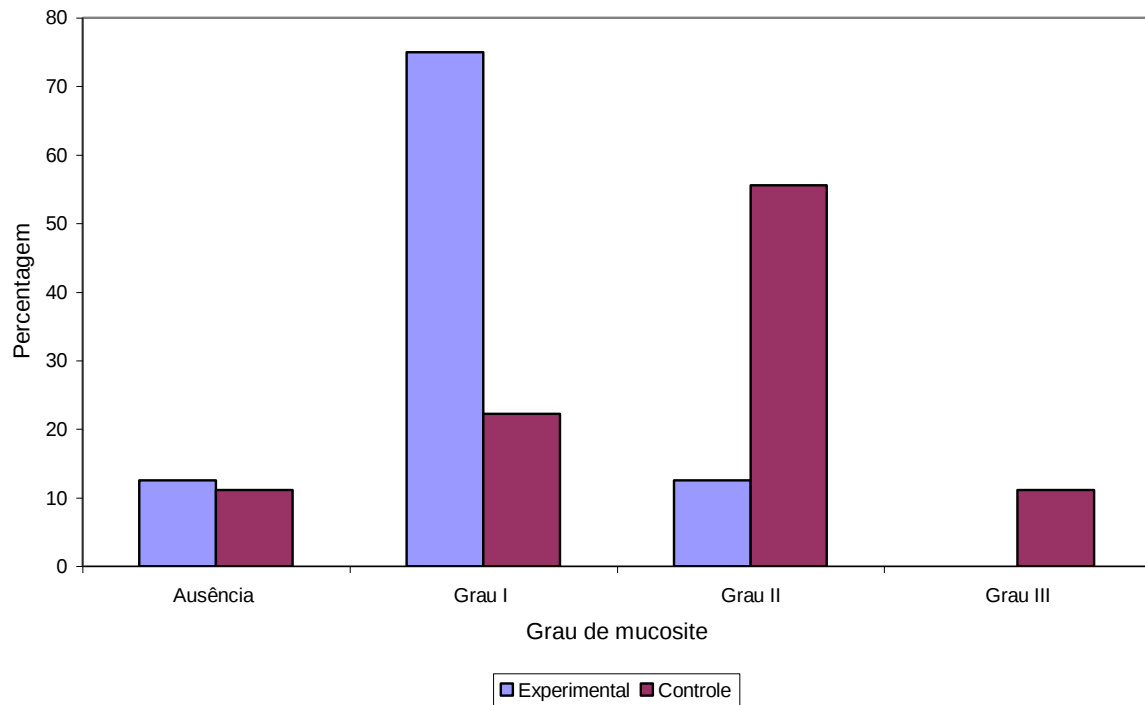


Gráfico 2: Distribuição do grau de mucosite oral subjetiva nos Grupos I e II.

Tabela 12: Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite dos pacientes do Grupo experimental (WHO).

Preditor	Odds Ratio (OR)	Erro Padrão	z	Valor p	IC95% para OR*	
Semana	0,849	0,059	-2,34	0,019	0,741	0,741

*IC95% = Intervalo de 95% de confiança

Tabela 13: Probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0” e “mucosite grau 2”, nos pacientes do grupo experimental, de acordo com a semana de observação (WHO).

Semana*	Desfecho**	
	Grau 0	Grau 2
1	0,853	0,147
2	0,873	0,128
3	0,890	0,110
4	0,905	0,095
5	0,918	0,082
6	0,929	0,071
7	0,939	0,061
8	0,948	0,052
9	0,956	0,045
10	0,962	0,038

* Não houve observação do grau de mucosite nos pacientes do grupo experimental após a 10ª semana.

**No grupo experimental não foi observado o resultado “Mucosite grau 3”.

De acordo com o critério adotado para avaliar mucosite objetiva (WHO), a variação semanal do grau de mucosite nos pacientes do Grupo experimental foi modelada através da regressão logística ordinal. Os resultados do ajuste do modelo estão na Tabela 12. O grau de mucosite apresentou uma variação significativa ao longo das semanas. A partir do ajuste do modelo, foram estimadas as probabilidades previstas de ocorrência dos graus de mucosite registrados no estudo, ao longo das semanas. Essas probabilidades são mostradas na Tabela 13 e no Gráfico 3. Observa-se que as probabilidades previstas para mucosite grau 0 aumentaram ao longo das semanas, enquanto as probabilidades previstas para a mucosite grau 2 decresceram ao longo das semanas.

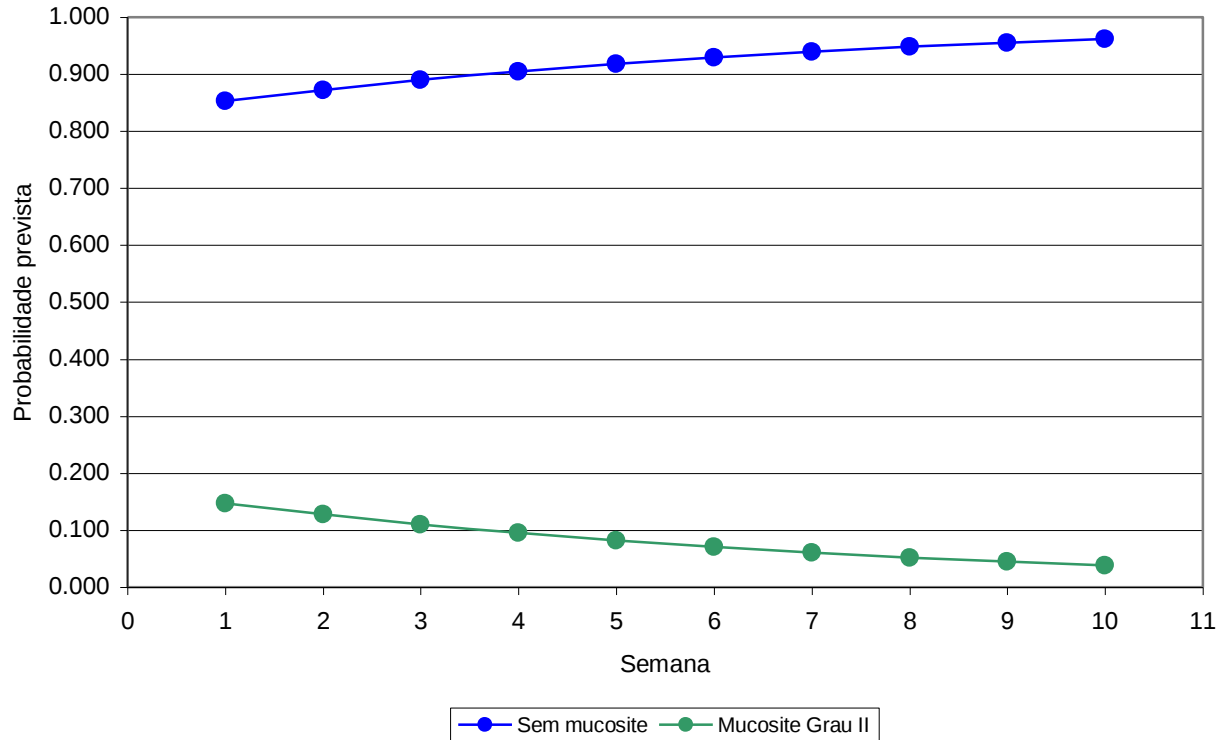


Gráfico 3: Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0” e “mucosite grau 2” nos pacientes do grupo experimental (WHO).

Tabela 14: Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite dos pacientes do Grupo controle (WHO).

Preditor	Odds Ratio (OR)	Erro Padrão	z	Valor p	IC95% para OR*	
Semana	1,36	0,136	3,12	0,002	1,12	1,66

*IC95% = Intervalo de 95% de confiança

A variação semanal do grau de mucosite, segundo o critério WHO, dos pacientes do grupo controle, também foi modelada através da regressão logística ordinal. Os resultados do ajuste do modelo estão na Tabela 14. O grau de mucosite apresentou uma variação significativa ao longo das semanas. A partir do ajuste do modelo, foram estimadas as probabilidades previstas de ocorrência dos graus de mucosite registrados no estudo, ao longo das semanas. Essas probabilidades são mostradas na Tabela 15 e no Gráfico 4. Observa-se que as probabilidades previstas

para mucosite grau 0 diminuíram ao longo das semanas, enquanto as probabilidades previstas para o grau 1 (leve), grau 2 e grau 3 aumentaram ao longo das semanas.

Tabela 15: Probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1”, “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3”, nos pacientes do grupo controle, de acordo com a semana de observação (WHO).

Semana	Desfecho			
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
1	0,866	0,050	0,049	0,036
2	0,825	0,063	0,064	0,048
3	0,776	0,078	0,082	0,065
4	0,717	0,093	0,104	0,086
5	0,650	0,108	0,128	0,114
6	0,577	0,120	0,155	0,149
7	0,500	0,127	0,180	0,193
8	0,423	0,129	0,202	0,246
9	0,349	0,125	0,217	0,308
10	0,282	0,116	0,224	0,378

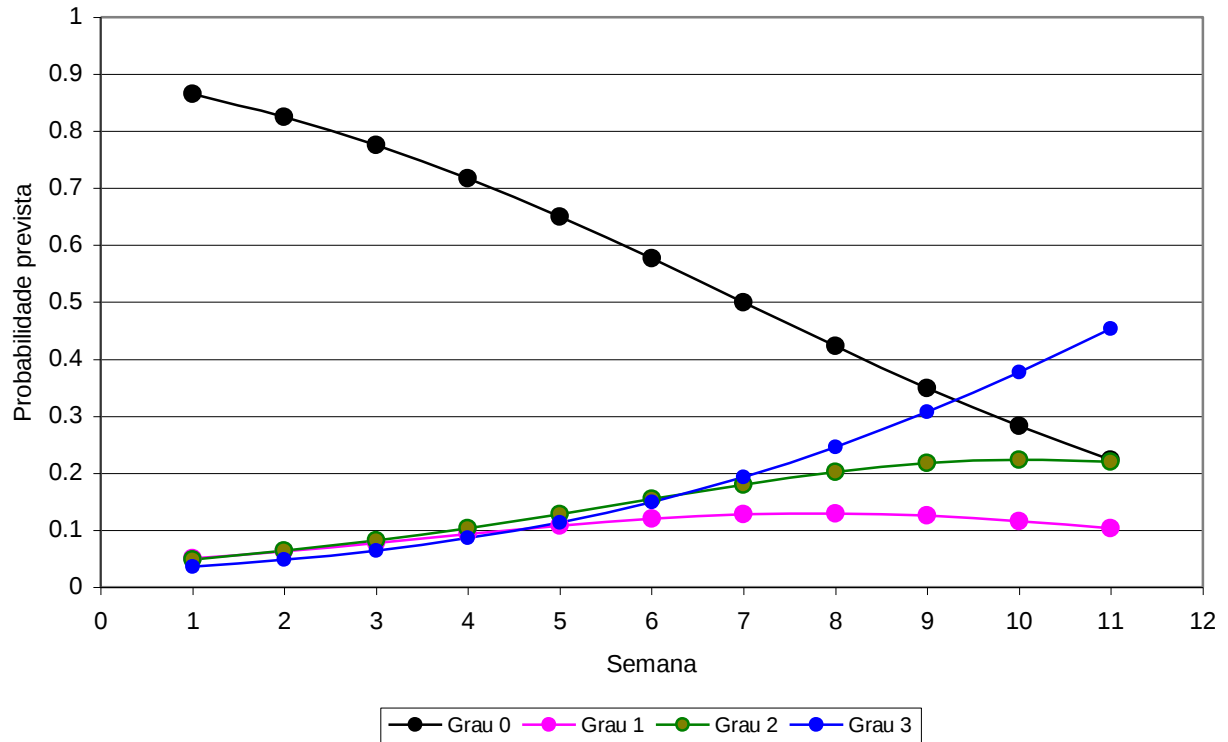


Gráfico 4: Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1”, “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3” nos pacientes do grupo controle (WHO).

Tabela 16: Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite, dos pacientes do grupo experimental (critério subjetivo).

Preditor	Odds Ratio (OR)	Erro Padrão	z	Valor p	IC95% para OR*	
Semana	1,19	0,21	1,02	0,310	0,849	1,676

*IC95% = Intervalo de 95% de confiança

Tabela 17: Probabilidades previstas dos resultados “mucosite 0” e “mucosite grau 1” nos pacientes do grupo experimental, de acordo com a semana de observação (critério subjetivo).

Semana*	Desfecho**	
	Grau 0	Grau 2
1	0,884	0,116
2	0,865	0,136
3	0,843	0,158
4	0,818	0,182
5	0,790	0,210
6	0,759	0,241
7	0,725	0,275
8	0,689	0,311
9	0,650	0,350
10	0,609	0,391

* Não houve observação do grau de mucosite nos pacientes do grupo experimental após a 10ª semana.

**No grupo experimental não foi observado o desfecho “Mucosite grau 3”.

A variação semanal do grau de mucosite, segundo o critério subjetivo, dos pacientes do grupo experimental, foi modelada através da regressão logística ordinal. Os resultados do ajuste do modelo estão na Tabela 16. A partir do ajuste do modelo, foram estimadas as probabilidades previstas de ocorrência dos graus de mucosite registrados no estudo, ao longo das semanas. Essas probabilidades são mostradas na Tabela 17 e no Gráfico 5. Observa-se que as probabilidades previstas para mucosite grau 0 diminuíram ao longo das semanas, enquanto as probabilidades previstas para o grau 1 cresceram ao longo das semanas. Todavia, as variações semanais desses graus de mucosite não foram estatisticamente significativas ($p = 0,310$; Tabela 16).

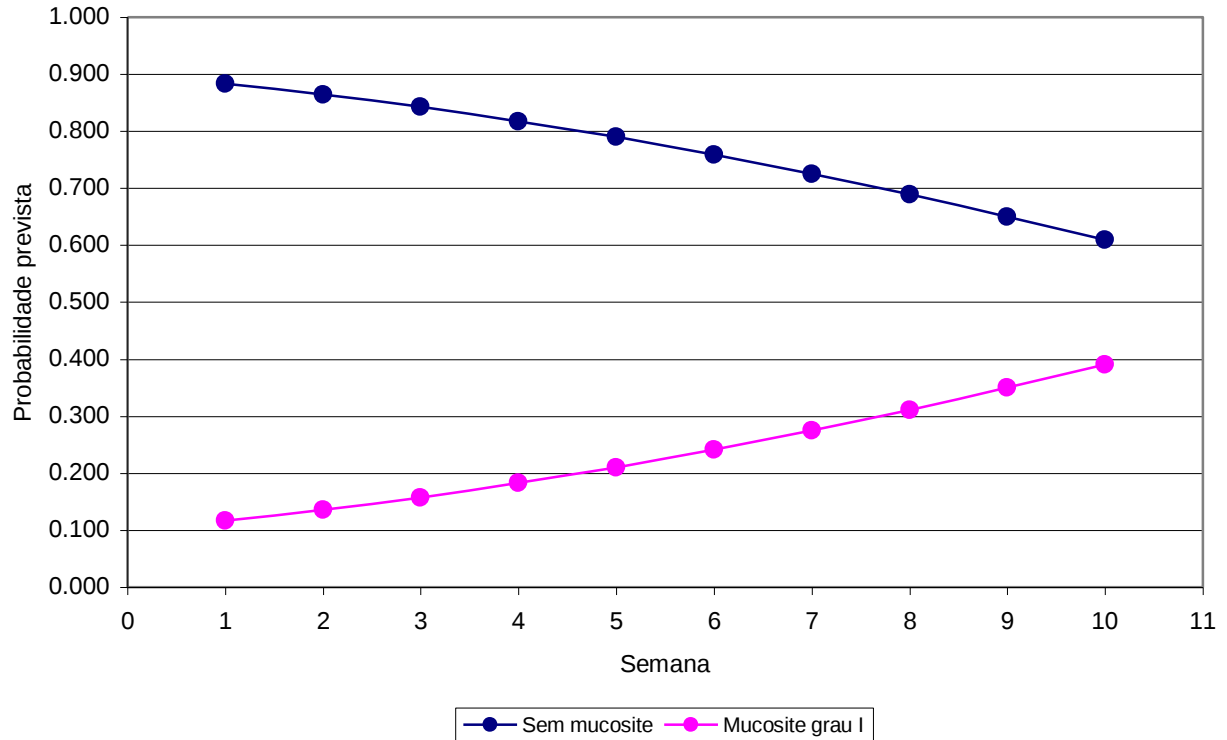


Gráfico 5: Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0” e “mucosite grau 1” nos pacientes do grupo experimental (critério subjetivo).

Tabela18: Ajuste de um modelo de regressão logística ordinal ao grau de mucosite, dos pacientes do grupo controle (WHO).

Preditor	Odds Ratio (OR)	Erro Padrão	z	Valor p	IC95% para OR*	
Semana	1,18	0,059	3,33	0,001	1,07	1,30

*IC95% = Intervalo de 95% de confiança

A variação semanal do grau de mucosite, segundo o critério subjetivo, dos pacientes do grupo controle, foi modelada através da regressão logística ordinal. Os resultados do ajuste do modelo estão na Tabela 18. O grau de mucosite apresentou uma variação significativa ao longo das semanas. A partir do ajuste do modelo, foram estimadas as probabilidades previstas de ocorrência dos graus de mucosite registrados no estudo, ao longo das semanas. Essas probabilidades são mostradas na Tabela 19 e no Gráfico 6. Observa-se que as probabilidades previstas para mucosite grau 0

diminuíram ao longo das semanas, enquanto as probabilidades previstas para o grau 1, grau 2 e grau 3 aumentaram ao longo das semanas.

Tabela 19: Probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1”, “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3”, nos pacientes do grupo controle, de acordo com a semana de observação (critério subjetivo).

Semana	Desfecho			
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
1	0,542	0,367	0,062	0,029
2	0,501	0,394	0,071	0,035
3	0,459	0,418	0,082	0,040
4	0,419	0,440	0,094	0,047
5	0,379	0,459	0,107	0,056
6	0,341	0,473	0,122	0,065
7	0,304	0,483	0,138	0,076
8	0,270	0,487	0,154	0,088
9	0,239	0,487	0,172	0,102
10	0,210	0,482	0,190	0,119
	0,184	0,472	0,208	0,137

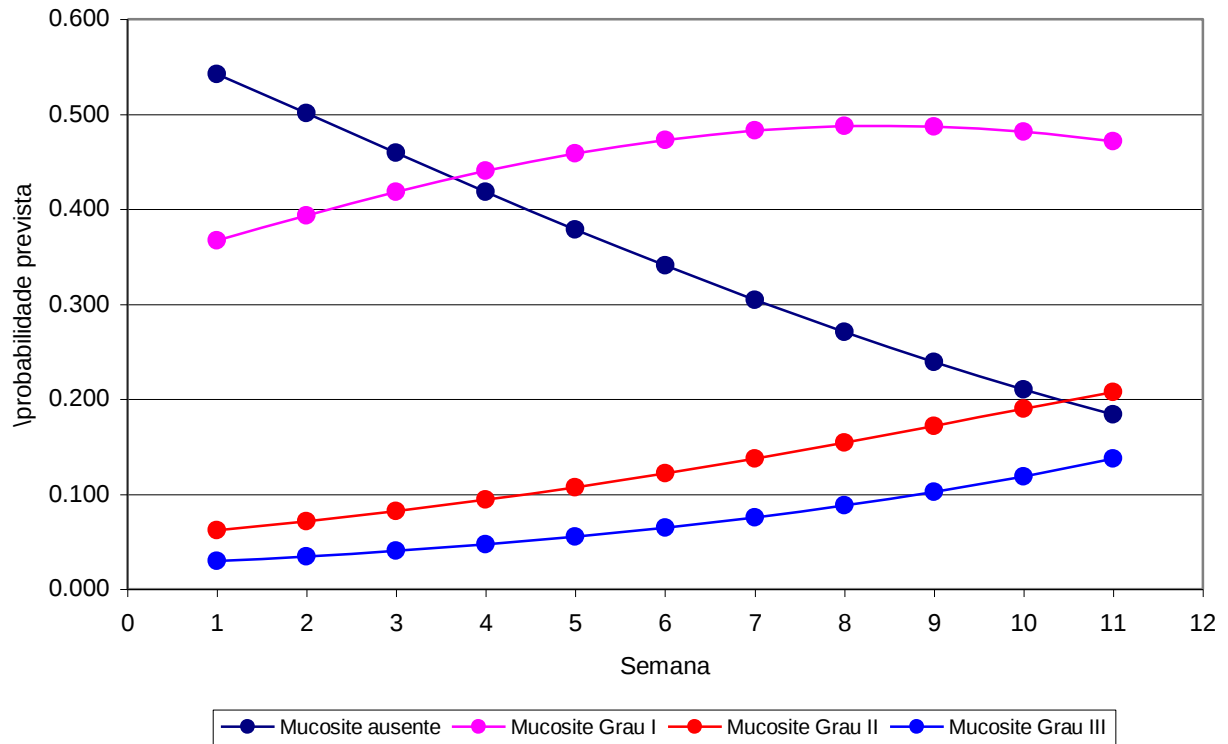


Gráfico 6. Evolução semanal das probabilidades previstas dos resultados “mucosite grau 0”, “mucosite grau 1” e “mucosite grau 2” e “mucosite grau 3” nos pacientes do grupo controle (critério subjetivo).

Tabela 20: Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de disgeusia e o tipo de infecção.

Disgeusia	Grupos		Total
	Experimental	Controle	
Ausência	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Presença	7 (87,5%)	9 (100,0%)	16 (94,1%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)
Infecção			
Não	2 (25,0%)	2 (22,2%)	4 (23,5%)
Fúngica	5 (62,5%)	5 (55,6%)	10 (58,8%)
Fúngica/viral	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Fúngica/bacteriana	0 (0,0%)	2 (22,2%)	2 (11,8%)
Total	8 (100,0%)	9 (100,0%)	17 (100,0%)

É importante salientar que, neste estudo, todos os pacientes relataram xerostomia; apenas um (5,9%) não apresentou queixa de disgeusia, bem como, foi observada, clinicamente, infecção fúngica (candidíase) isolada em 58,8% dos pacientes; associada a vírus (herpes simples) em 5,9% e a bactérias em 11,8% (Tabela 20).

Ressalta-se que o paciente excluído da pesquisa por ter ido a óbito na quinta semana de tratamento, fazia parte do Grupo I (glutamina) e não desenvolveu mucosite oral objetiva e nem subjetiva em nenhuma ocasião durante o período que foi irradiado. O seu *Karnofsky Performance Status*, na última semana foi 70 (cuida-se sozinho, capacitado). Ele relatou xerostomia e disgeusia, como também, foi observado, na terceira e na quarta semana de avaliação infecção por *Candida*. O paciente que foi excluído por quebra de protocolo na segunda semana fazia parte do Grupo II (placebo) e não apresentou nenhuma alteração da mucosa, durante as duas semanas de avaliação. Entretanto, queixou-se de xerostomia.

6 DISCUSSÃO

A radioterapia é considerada uma opção terapêutica importante no tratamento das neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. Sua utilização vem aumentando, desde que a concepção de preservação do tecido atingido ficou mais evidente na comunidade científica, bem como, com a introdução de agentes químicos, que potencializam a sua ação. Esta terapia pode ser utilizada de forma exclusiva, antes e após cirurgia ou associada ao tratamento quimioterápico (ABREU, SILVA, 2000; CARDOSO et al., 2005; FAVA, 1997; KATZ, 1997; NOVAES, 1998; PATROCÍNIO, PARKER, LIU, 1999), a depender da localização, do grau histológico do tumor, do estadiamento clínico e das condições físicas do paciente (LOPES et al., 1998).

Nesta pesquisa, todos os pacientes submeteram-se à radioterapia externa (Tabela 7). A radioterapia adjuvante realizada após o tratamento cirúrgico (47,1%), e associada à quimioterapia (35,3%) constituiu o tratamento mais freqüente, o que corrobora com os relatos de Novaes (1998), que considera este tipo de tratamento o mais indicado nas terapias multidisciplinares e, com a pesquisa realizada por Gonçalves (2001), onde se observou que 91,7% dos pacientes foram submetidos à radioterapia adjuvante à cirurgia (Prancha 1: Fotos 3 e 4).

A dose total de radiação, com finalidade terapêutica radical para as neoplasias malignas bucais e na orofaringe deve ser elevada, variando de 5.000 a 8.000cGy. O esquema terapêutico de fracionamento convencional (180 a 200cGy por dia, cinco vezes por semana, seis a sete semanas de sessões consecutivas) é o preconizado (ANG, 1998; EMAMI, 1997; SALVAJOLI et al. 1999). Neste estudo a dose total de radiação variou entre 4.500cGy (35,3%) e 7.040cGy (11,8%) (Tabela 7), com fracionamento diário igual a 180cGy ou 200cGy. Entretanto, o número de semanas foi mais elevado, em alguns pacientes (9 a 10 semanas), em decorrência das interrupções não planejadas, devido a quebra do aparelho de radiação, como também ao desenvolvimento, pelos pacientes, de quadros de mucosite oral e radiodermite (Prancha 1:Fotos 5 e 6).

Apesar do efeito benéfico, nas células malignas, produzido por esta modalidade de tratamento, algumas complicações bucais transitórias ou permanentes podem ser observadas em decorrência da toxicidade provocada nas células da mucosa bucal irradiada, o que pode limitar ou até mesmo impedir a seqüência ou o término do tratamento oncológico, causando impacto no prognóstico e na qualidade de vida do paciente (ALMEIDA et al., 2004; LABBATE et al., 2003).

A MO constitui o principal efeito colateral decorrente da radioterapia na região de cabeça e pescoço, desenvolvendo-se em mais de 90% dos pacientes que recebem radioterapia para tratamento tumoral nesta região, com dose acumulada em torno de 5.000cGy (EPSTEIN, KLASSER, 2006; GONÇALVES, 2001; SUTHERLAND, BROWMAN, 2001), adicionalmente, Berger, Kilroy (1997) e Sonis et al. (1999) consideraram a sua ocorrência igual a 100% principalmente, com doses hiperfracionadas de radiação (TROTTI et al., 2003).

Segundo Epstein e Klasser (2006), a MO está presente em mais de 90% dos pacientes que se submetem à radioterapia da região de cabeça e pescoço. Trotti et al. (2003), estudando 6.181 pacientes irradiados nesta região observaram que 97% de 2.875 pacientes desenvolveram mucosite devido à radioterapia convencional; 89% de 1.505 apresentaram MO após a associação entre quimioterapia e radioterapia, sendo a maior incidência de mucosite (100%) diretamente associada com o uso de doses hiperfracionadas de radiação.

Apesar da MO apresentar severidade multifatorial, sua etiopatogenia não está completamente esclarecida. Vários fatores relacionam-se ao seu aparecimento, entretanto, pacientes com características demográficas, clínicas e terapêuticas similares evoluem de modo diferente quanto à severidade e diversidades dos efeitos (BERGER, KILROY, 1997; SUTHERLAND, BROWMAN, 2001), o que determina a existência de fatores intrínsecos, que interferem na susceptibilidade das células da mucosa bucal do paciente desenvolverem este quadro, tanto para radiação quanto para agentes quimioterápicos (IKEBE et al., 2005). Dentre esses fatores, uns contribuem de forma direta e outros, indiretamente. A candidíase bucal é uma infecção oportunista considerada como o principal fator indireto envolvido no surgimento da MO, em especial, a severa. (ALMEIDA et al., 2004; GONÇALVES, 2001). Nos achados de

Cardoso et al. (2005), a candidíase esteve presente em 41,6%. Masucci et al. (2005) afirmam que a duração e o grau da mucosite, dentre outros fatores, depende da presença desta doença. Nesta pesquisa, a candidíase pôde ser observada, clinicamente, em 58,8% dos pacientes de ambos os Grupos (controle e experimental), não existindo, desta forma, interferência do aminoácido estudado em seu desenvolvimento (Prancha1: Fotos 7, 8; Prancha 2: Fotos 9 e 10).

Outros fatores como o sítio anatômico, o estadiamento e a histologia do tumor; o estado de saúde geral do paciente, sua performance funcional, sua condição nutricional, presença de comorbidades, idade e susceptibilidade individual, são descritos usualmente, com relação à severidade da MO. Neste estudo, todos os pacientes eram portadores de Carcinoma Espinocelular, o qual foi diagnosticado em vários sítios da cavidade bucal (Tabela 6), contudo, o assoalho bucal (35,3%) foi a localização mais prevalente. Ressalta-se que o prognóstico de CEC nesta região é, em geral, desfavorável, uma vez que a lesão pode invadir a língua e o rebordo alveolar, comprometer o osso mandibular, deixando, em alguns casos, dentes com mobilidade (KIGNEL, 1997), o que não foi objeto de avaliação nesta pesquisa. Ver Prancha 2: Fotos 11 e 12.

Ainda observando a Tabela 6, percebe-se que os tumores em estágio III foram mais freqüentes (47,1%), seguidos do estágio IV (37,5%), o que está de acordo com os relatos de Andrade e Viana (2006), os quais afirmam que o diagnóstico do câncer de boca, no Brasil, habitualmente é feito nos estádios III e IV, ou seja, a maioria dos pacientes portadores de câncer, quando procuram tratamento, encontra-se em estágios avançados, fases em que, quando se consegue a cura da doença, isto ocorre mediante grandes mutilações físicas, que determinam danos psicológicos e funcionais.

O estado geral dos pacientes estudados foi avaliado através da escala de *Karnofsky* (KARNOFSKY et al., 1951). De acordo com Tadokoro e Fonseca (2000), o *performance status* medido por uma escala como esta, é o principal indicador prognóstico dos pacientes oncológicos. Por este índice, por exemplo, o paciente com *performance status* maior que 70 é o que apresenta melhor prognóstico em qualquer tipo de tratamento oncológico; entre 50 e 70 o prognóstico é incerto e abaixo de 50, com raríssimas exceções, o tratamento oncológico está contra-indicado, em especial, a

quimioterapia. O KPS serviu como critério de elegibilidade para esta pesquisa, não sendo avaliada a sua relação com o desenvolvimento da severidade da MO. Entretanto é válido ressaltar que 17,6% dos pacientes apresentaram KPS igual a 90 e 82,4%, igual a 80 (Tabela 8).

Em sua evolução, a mucosite soma-se a outras complicações orais próprias da radioterapia, como a xerostomia (Prancha 2: Fotos 13 e 14) e a disgeusia (ANDREWS, GRIFFITHS, 2001). No estudo realizado por Gonçalves (2001), 92,7% dos pacientes desenvolveram xerostomia e 76% apresentaram alteração do paladar; Cardoso et al. (2005) afirmaram que todos os pacientes envolvidos em seu trabalho apresentaram xerostomia e disgeusia; Andrade e Viana (2006) observaram, em seu estudo, que a xerostomia (17,99%) foi a segunda complicação mais prevalente, seguida da disgeusia (11,07%). No presente estudo, todos os pacientes relataram xerostomia e apenas um não se queixou de disgeusia, não sendo avaliada, nesta pesquisa, a relação da MO severa com essas alterações (Tabela 20).

Sabe-se que o tratamento radioterápico, em geral, interfere severamente sobre a alimentação por causa do surgimento de complicações bucais como a mucosite, xerostomia, disgeusia e o trismo (PLEVOVÁ, 1999). Aproximadamente 15% dos pacientes requerem hospitalização para o controle da dor e suporte nutricional, através de sonda nasogástrica (SUTHERLAND, BROWMAN, 2001; TROTTI et al., 2003). Pacientes, cujo estado nutricional é bom, respondem melhor à terapia antineoplásica, e a perda de peso corpóreo está associada com pobre resposta ao tratamento (KOKAL, 1985). Em relação ao diagnóstico nutricional do paciente com câncer, até o momento, nenhum instrumento foi especificamente desenvolvido em oncologia, sendo a perda de peso ainda um dos fatores prognósticos de maior impacto na mortalidade e morbidade desse paciente (MEKHAILL et al., 2001).

Neste estudo, todos os pacientes receberam orientação nutricional semanalmente durante a radioterapia. Todavia, tanto nos participantes do Grupo I, como do Grupo II foi verificada diminuição do IMC após a terapia (Tabela 9), inclusive com alguns pacientes apresentando baixo peso, de acordo com a classificação da OMS (1995). Percebe-se assim, que, além da MO, outros fatores como a disgeusia e a xerostomia contribuem para a perda de apetite e para a dificuldade de alimentação, o

que resulta em perda de peso corpóreo e, conseqüentemente, em diminuição da qualidade de vida do paciente. Nesta pesquisa, não foi realizada correlação entre a perda de peso e o máximo grau de MO.

Durante o tratamento radioterápico, a exposição da mucosa bucal ao uso de fumo e álcool é usualmente apontada como predisponente para a severidade da mucosite (BONAM et al., 2005; MASUCCI et al., 2005; TROTTI et al., 2003). A Tabela 2 expõe os dados referentes aos hábitos dos pacientes estudados. Observa-se que apenas 11,8% (n=2) dos pacientes mantiveram o hábito de fumar, enquanto os demais relataram ser ex-tabagistas, deixando o hábito logo após a descoberta da doença; apenas um nunca foi etilista e os demais afirmaram ser ex-etilistas. Todavia, neste estudo, não se relacionou o uso do álcool e fumo com a presença de MO severa.

Clinicamente, nas formas leve e moderada de mucosite, pode-se verificar eritema, onde a mucosa permanece intacta; o paciente relata ardência bucal que pode ser facilmente controlada. A morbidade da mucosite pode ser elevada, pois, a sua severidade pode culminar em ulceração confluyente, que infiltra na submucosa, causando dor intensa e conseqüente limitação da fonação, deglutição e mastigação, levando, muitas vezes, à interrupção do tratamento para restabelecimento clínico, sendo necessária, com freqüência, a administração de analgésicos narcóticos. Além de interferir de forma negativa sobre a qualidade de vida e os custos da terapia, a interrupção do tratamento radioterápico também pode determinar a redução do controle local do tumor e das taxas de sobrevida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (EPSTEIN et al., 2001; SUTHERLAND, BROWMAN, 2001; TROTTI et al, 2003; SONIS, 2004b).

Muito embora mais de 50 substâncias tenham sido utilizadas, em estudos científicos, para profilaxia e/ou tratamento da mucosite oral radioinduzida, ainda não existe nenhum método ou agente comprovadamente eficaz para prevenir ou tratar esta alteração, provavelmente, em decorrência da limitação dos resultados pela heterogeneidade de parâmetros que se relacionam à severidade da mucosite (BONAN et al., 2005; CARDOSO et al., PETERSON, 2005; 2006; SONIS, 1998; SONIS, 2004b).

Raber-Durlacher (1999) destacou a utilização dos sucralfatos na resolução da MO, através do alívio da dor. Entretanto, nos estudos realizados por Merdith et al (1997)

e Lievens et al. (1998) não existem evidências clínicas que o sucralfato seja capaz de reduzir esta alteração aguda decorrente da radioterapia.

Com relação a substâncias (pastilhas ou cremes dentais) contendo tobramicina, polimixina “E” e anfotericina “B”, Symonds et al. (1996), em seu estudo duplo-cego, controlado por placebo, observaram que esta combinação reduziu a MO objetiva dos pacientes estudados. Porém, Wijers et al. (2001), utilizando a mesma combinação relataram que, apesar de ter ocorrido uma diminuição das bactérias Gram-negativas na amostra, não houve redução da MO radioinduzida.

O *Laser* de baixa intensidade vem aparecendo com opção para o tratamento de várias patologias bucais, inclusive, da MO induzida por radiação, devido a sua ação antiinflamatória, analgésica e bioestimulante, que acelera a reparação tecidual a partir do aumento da microcirculação. Mesmo após alguns trabalhos, nos quais se obtiveram resultados positivos com a sua utilização, ou seja, prevenção e/ou redução da MO grau 3 e alívio da dor (BENSADOUN et al., 1999; CATÃO, 2004; SANDOVAL et al., 2003), esta forma de tratamento ainda vem sendo considerada, por alguns pesquisadores, como um paliativo para o tratamento da MO (Garden, 2003).

Outras substâncias, como a amifostina e o GM-CSF vêm sendo utilizadas com maior ou menor sucesso, todavia, a sua atuação no controle da MO precisa ser melhor elucidada, bem como, o alto custo dificulta o seu acesso (GARDEN, 2003; MASUCCI et al., 2005; NICOLATOU-GALITIS et al., 2001; SPRINZL et al., 2001).

Em contrapartida, a crioterapia é um método de baixo custo e de fácil aplicação, que reduz o grau de MO, através da diminuição do pH bucal (KARAGÖZOGLU, ULOSOY, 2005; PLEVOVÁ, 1999).

É mister salientar que, seja qual for a forma terapêutica utilizada, a mesma deverá ser conservadora, para evitar uma acentuação das irritações teciduais e, prejuízos às células remanescentes do epitélio e deverá iniciar antes da terapia antineoplásica. Além disso, o paciente necessita ser acompanhado, para controle de biofilme dental, com orientações para manutenção da higiene bucal. Neste estudo, a Tabela 4 destaca que, segundo os critérios de Lockhart e Clark (1994), a maioria dos pacientes apresentava higiene bucal regular (41,2%) e precária (35,3%) e perda óssea significativa (41,2%) o que demonstra que o paciente oncológico deve ser assistido pelo

Cirurgião-Dentista não apenas durante e após a terapia antineoplásica, mas antes do início da mesma, o que foi realizado, nesta pesquisa, uma vez que apenas um paciente, por ser edêntulo, não recebeu tratamento odontológico prévio, embora tenha sido orientado com relação aos cuidados com a higiene bucal (Tabela 5).

O desafio dos pesquisadores é encontrar uma substância que maximize a morte das células malignas, minimize a injúria ao tecido normal (Garden, 2003), bem como, seja simples e de fácil aplicação. A glutamina, aminoácido não essencial intensamente requisitado para superar as necessidades biológicas de células danificadas, tem sido foco de muitos estudos científicos, especialmente, na área oncológica, como o objetivo de prevenir e tratar a MO (EPSTEIN, KLASSER, 2006). Segundo Huang et al. (2000), a sua absorção direta e utilização imediata desempenham um papel importante na prevenção de injúrias às mucosas. Além disso, estudos anteriores, utilizando este aminoácido para reduzir a mucosite oral induzida por quimioterapia (ANDERSON, SCHOROEDER, SKUBITZ, 1998; GARCIA-DE-LORENZO et al., 2003; PADOVESE et al., 2000; PETERNSON, PETIT, 2004) e radioterapia (HUANG et al., 2000) revelaram resultados positivos.

Tendo em vista os elevados índices de MO em estudos anteriores e as resposta favoráveis à glutamina com relação a esta alteração, em pesquisas recentes, utilizou-se, nesta pesquisa, a glutamina em forma de suspensão para bochecho seguido de eliminação do produto. Optou-se pela eliminação da substância para que o efeito exercido pela mesma, na mucosa bucal, fosse apenas local, sem a interferência da ação sistêmica. A MO foi graduada de forma objetiva, utilizando-se o critério da OMS (WHO), uma vez que os estudos mais recentes, segundo Bonam et al. (2005) utilizaram esta classificação para avaliar o grau de MO (BONAM et al., 2005).

Os resultados deste estudo revelaram que a glutamina preveniu o aparecimento da MO objetiva (WHO), uma vez que 75,0% (n=6) não desenvolveram MO, isto é, em apenas 22,2% (n=2) dos pacientes do Grupo I (n=8) a MO grau 2 (Prancha 3: Fotos 15 e 16) apareceu durante o tratamento radioterápico, enquanto, no Grupo controle (n=9), esta alteração foi observada em 66,7% (n=8) dos pacientes (Tabela 10 e Gráfico 1). Estes resultados diferem dos achados de Huang et al. (2000), onde todos os pacientes que utilizaram a glutamina desenvolveram a MO (graus 1 e 2-

WHO). Ressalta-se que Cardoso et al. (2005) avaliaram o aparecimento de MO em 12 pacientes que receberam radioterapia exclusiva na região de cabeça e pescoço e verificaram que esta complicação bucal esteve presente em todos os pacientes estudados; Gonçalves (2001) observou que 96% dos pacientes incluídos na série retrospectiva (Parte 1) e todos da coorte prospectiva (Parte 2) do seu estudo apresentaram MO. Resultado semelhante foi observado no trabalho de Sutherland e Browman (2001). Contudo, Andrade e Viana (2006) avaliaram 289 prontuários e, em apenas 7,95% desses, encontraram relatos de MO.

Através dos achados desta pesquisa, observa-se que a glutamina reduziu a duração da MO objetiva (WHO), o que pode ser visto na Tabela 13 e no Gráfico 3, onde se pode observar que a mucosite grau 2, único grau de MO presente nos pacientes do Grupo I, diminuiu no decorrer das semanas. No Grupo controle, a mucosite grau 0 diminuiu ao longo das semanas, ou seja, as MO grau 1 (leve), grau 2 (moderada) e grau 3 (severa) aumentaram com o passar das semanas (Tabela 14 e Gráfico 4). Estes resultados corroboram com os estudos de Huang et al. (2000), que também observaram que a glutamina reduziu a duração da MO de pacientes irradiados, no decorrer das semanas. Adicionalmente, Anderson, Schoroeder, Skubitz (1998) concluíram que este aminoácido, em pequenas quantidades, reduziu a duração da MO quimioinduzida, em sua pesquisa (Prancha 3: Fotos 17 e 18).

Após avaliação dos resultados também se pôde observar que a severidade da MO objetiva (WHO) diminuiu no Grupo experimental, que não apresentou nenhum caso de MO graus 3 e 4. Entretanto, no Grupo controle, 66,7% (n=6) dos pacientes apresentaram MO severa (grau 3). Este resultado está de acordo com o estudo realizado por Huang et al. (2000), onde nenhum paciente do grupo experimental desenvolveu MO graus 3 ou 4, entretanto, cinco pacientes que utilizaram o placebo (n=9) desenvolveram MO grau 3. No estudo realizado por Pertenson e Petit (2004), através da administração de glutamina sistêmica (AES-14), em pacientes com câncer de mama, observaram, ao término da pesquisa, que, comparado com o placebo, o AES-14 reduziu o risco de desenvolvimento da MO quimioinduzida igual ou maior que o grau 2 (WHO). Jebb, Osborne e Maughan (1994), pesquisando 28 pacientes com câncer gastrointestinal, verificaram que a glutamina (16g/dia, durante oito dias) não foi

eficaz para a MO quimioinduzida quando comparada com o grupo que usou placebo, concluindo que talvez a dose e a duração do tratamento, com esse aminoácido, tenham sido insuficientes para a diminuição da MO (Prancha 3: Fotos 19 e 20).

Com relação à mucosite subjetiva, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo experimental e o controle (Tabela 11 e Gráfico 2). Embora a mucosite grau 0 tenha diminuído e a mucosite grau 1 tenha aumentado no decorrer das semanas, no grupo experimental, essas variações semanais da MO não foram estatisticamente significativas ($p = 0,310$). Ver Tabela 16 e 17, Gráfico 5. Entretanto, no Grupo controle, o grau de mucosite subjetiva apresentou uma variação significativa ao longo das semanas, enquanto a mucosite grau 0 diminuiu ao longo destas, as mucosites graus 1, 2 e 3 aumentaram (Tabela 18 e 19, Gráfico 6). Neste estudo, nenhum paciente do Grupo I desenvolveu MO subjetiva graus 3 e 4, corroborando com os achados da mucosite objetiva, onde também não ocorreu episódios de MO severa. Resultados, como esses, foram observados na pesquisa realizada por Huang et al. (2000), que perceberam coerência entre o máximo grau de mucosite subjetiva e o máximo grau de mucosite objetiva. Ressalta-se a importância da gradação da mucosite subjetiva com relação à administração de analgésicos narcóticos. Nesta pesquisa, nenhum paciente do Grupo I e II fez uso desta medicação.

Neste estudo, a glutamina preveniu o aparecimento da MO radioinduzida, bem como, diminuiu a sua severidade e duração. Resultados esses, considerados clinicamente significativos e, apesar do número pequeno de pacientes ($n=17$), as diferenças encontradas também foram consideradas estatisticamente significativas. Sabe-se que o papel da glutamina na prevenção da MO induzida pela toxicidade provocada pelos tratamentos antineoplásicos está evoluindo (SAVARESE et al., 2003), entretanto, mais estudos, com um número mais elevado de pacientes são necessários para comprovar, definitivamente, a ação desse aminoácido.

PRANCHA 1



Foto 3: Paciente após ressecção cirúrgica de CEC de rebordo alveolar.



Foto 4: Radiografia panorâmica do paciente da Foto 3 pré radioterapia.



Foto 5: Paciente do Grupo II, na 5ª semana de radioterapia com quadro de radiodermite,



Foto 6: Paciente do Grupo II, na 6ª semana de radioterapia com quadro de radiodermite.

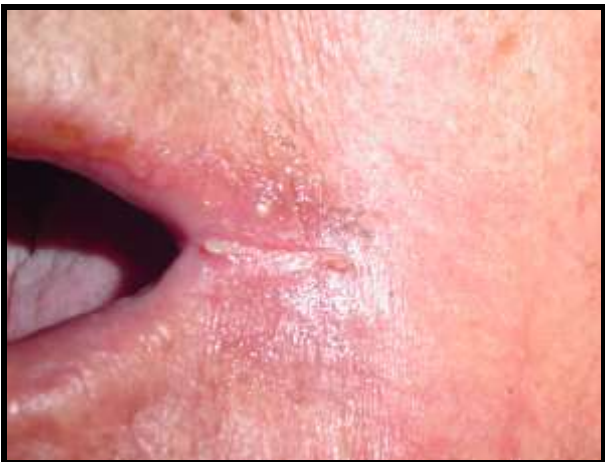


Foto 7: Paciente do Grupo II com queilite angular, na 3ª semana de radiação.



Foto 8: Paciente da Foto 7, na 5ª semana de radiação, apresentando cura da queilite, após uso de antifúngico.

PRANCHA 2

Foto 9: Paciente do Grupo II, na 5ª semana de radiação, com candidíase pseudomembranosa aguda no palato.



Foto 10: Paciente da Foto 10, na 6ª semana de radiação apresentando cura da candidíase, após terapia antifúngica.



Foto 11: Paciente apresentando CEC de assoalho bucal antes da radioterapia.



Foto 12: Paciente da Foto 11, após radioterapia.



Foto 13: Paciente do Grupo II, na 3ª semana de radioterapia com xerostomia.



Foto 14: Paciente do Grupo I, na 5ª semana de radioterapia com xerostomia..

PRANCHA 3



Foto 15: Paciente do Grupo I apresentando MO grau 2 (WHO) no lábio inferior, na 3ª semana de radioterapia.



Foto 16: Paciente da Foto 15, na 4ª semana de radioterapia, após resolução da MO grau 2 (WHO), no lábio inferior.



Foto 17: Paciente do Grupo II apresentando MO grau 1 (WHO) na borda lateral esquerda da língua, na 3ª semana de radioterapia.



Foto 18: Paciente do Grupo II, apresentando MO grau 2 (WHO), na borda lateral direita e no ventre da língua, na 5ª semana de radioterapia.



Foto 19: Paciente do Grupo III apresentando MO grau 3 (WHO) na mucosa jugal e no rebordo alveolar do lado direito, na 5ª semana de radioterapia.



Foto 20: Paciente do Grupo III, apresentando MO grau 3 (WHO) no lábio inferior, associada à candidíase bucal, na 6ª semana de radioterapia.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que a glutamina foi eficaz na prevenção da mucosite oral radioinduzida, bem como, reduziu significativamente a sua severidade e duração. Além disso, no Grupo experimental, observou-se coerência entre os achados da mucosite oral objetiva e subjetiva, com relação à severidade.

REFERÊNCIAS¹

ALMEIDA, et al. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. **Revista Brasileira de Patologia Oral**. Natal, v.3, n.2, p.62-69, 2004.

ANDERSON P. M., SCHROEDER G., SKUBITZ K. M. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. **Cancer**, v.83, n.83, p.1433-1439. Oct. 1998.

ANDRADE, L. M., VIANA, A. M. F. C. S. Estudos da complicações pós-radioterapia para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço para o aumento da qualidade de vida. **Revista Dentística on line**, ano 7, n.14, p.31-37, jul/dez, 2006. ISSN 1518-4889-
<http://www.ufsm.Br/dentisticaonline>.

ANDREWS, N.; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: part 1. **Austr Dent J.**, Sydney, v.46, n.2, p.88-94. 2001.

ANG, K. K. Fractionation effects in clinical practice. In: LABEL, S. A.; PHILIPS T. L., editors. **Textbook of radiation oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p.21-6.

ARDAWI, M.; NEWSHOLME, E. Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat. **Biochem J.**, London, n.212, p.835-842. 1983.

ARQUETTE, M. A.. Câncer de cabeça e pescoço. In: GOVINDAN, R. (editor). **Washington Manual de Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p.259-275.

BENSADOUN, R. J. et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer, **Support Care Cancer**, Berlin, n.7, p.244-252. 1999.

BERGER A. M.; KILROY T. J. Oral complications. In: DEVITA JR V.T.; HELLMAN S.; ROSENBERG S. A., (ed.). **Cancer: principles & practice of oncology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2881-2893.

BERGSTROM, J, et al. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. **J Appl Physiol**, Bethesda, n.36, p.693-697. 1974.

¹ Este trabalho está de acordo com as normas de documentação da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), a saber:

NBR 6023: Informação e documentação – referências - elaboração, 2002;

NBR 6024: Numeração progressiva das seções de um documento, 2003

NBR 6027: Informação e documentação - sumário – apresentação, 2003.

NBR 10520: Informação e documentação - citações em documentos – apresentação, 2002;

NBR 14724: Informação e documentação - trabalhos acadêmicos – apresentação, 2005;

BONAM, P. R. F. et al. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Rev. Bras. de Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.51, n.3, p.235-242. 2005.

BORAKS, et al. Radiomucosite: contribuição ao estudo dos efeitos das radiações ionizantes na mucosa bucal de pacientes portadores de carcinoma espinocelular submetidos ao tratamento radioterápico. **Rev Odontol UNICID**, São Paulo, v.12, n.2, p.149-161. 2000.

BRADLEY, J. D.; PEREZ, C. A. Fundamentos do tratamento do paciente na radiooncologia. In: GOVINDAN, R. (editor). **Washington Manual de Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p.59-76.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. Tradução de Ana Lúcia Amaral Eisenberg. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. **O que é câncer?** [1996-2006]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 14 nov. 2006.

BRENTANI, R. R.; CHAMMAS, R.; COELHO, F. R. G. Mecanismos de invasão e metástase. In: BRENTANI, M. M. et al. **Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar. 1998, p.91-98.

BULUS, N. et al. Physiologic importance of glutamine. **Metabolism**, Baltimore, n.38, p.1-5. 1989.

CAMPOS, F. G. et al. Importância da glutamina em nutrição na prática clínica. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v.33, n. 2, p.86-92, abr. / jun. 1996

CAO, Y. et al. Glutamine enhances gut glutathione production. **JPEN J. parenter. enteral nutr.**, Baltimore, n.22, p.224-227. 1998.

CARCINOMA epidermóide de cabeça e pescoço. **Rev Bras. Cancerol**, Rio de Janeiro, 47(4): 361-76, out./dez. 2001. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v04/pdf/normas.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2006

CARDOSO, M. F. A. et al. Prevention and control of sequels in the mouth of patients treated with radiation therapy for head and neck tumors. **Radiol Bras**, Rio de Janeiro v.38, n.2, p.107-115, Mar./Apr. 2005.

CARRETERO, J. et al. Mitochondrial glutathione depletion by glutamine in growing tumor cells. **Free Radic Biol Med**, New York, n.29, p.913-923. 2000.

CATÃO, M. H. **Avaliação da eficácia do Laser Arseneto de Gálio e Alumínio $\lambda = 830$ nm no controle da radiomucosite**. 2004, 97f. Tese (Doutorado em Laser em Odontologia) – Universidade Federal da Paraíba/Universidade Federal da Bahia, Salvador. 2004.

COELHO, F. R. G. O controle do câncer. In: BRENTANI, M. M. et al. **Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar. 1998, p.1-21.

COLLEONE, V. V. et al. Glutamina Sintetase (E. C. 6.3.3.2 ou Glutamato: amônia ligase). In: CURY, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint. 2000. p.65-83.

COUTARD, H. Roentgentherapy of epteliomas of the tonsilar region, hypopharynx and larynx from 1920 a 1926. **Am J Roentgenol**, Springfield, n.28, p.313-331. 1932.

CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint, 2000. 261p.

DECKER, G. M. Glutamine: indicated in cancer care? **Clin J Oncol Nurs**, Pittsburgh, v.6, n.2, p.112-115, Mar./Apr. 2002.

DIB L. L. et al. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.54, n. 5, p.391-396. set./out. 2000.

DÖRR et al. Reduction of raduiochemotherapy –induced early oral mucositis by recombinant human keratinocyte growth factor (palifermin): expetal studies in mice. **Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v.62, n.3, p.881-887. 2005.

DÖRR, W.; REICHEL, S.; SPEKL, K. Effects of keratimocyte growth factor (palifermin) administration protocols on oral mucositis (mouse) induced by fractionated irradiation. **Radiother Oncol**, Amsterdam, n.75, p.99-105. 2005.

EAGLE, H. Amino acid metabolism in mammalian cell cultures. **Science**, Washington, n.130, p.432-437. 1959.

EMAMI B. Oral cavity. In: PEREZ C. A.; BRADY L. W., editors. **Principles and practice of radiation oncology**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.981-1002.

EPSTEIN J. B et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. **Head an Neck**, v.21, n.1, p.1-19. 1999.

EPSTEIN J. B et al. Benzidamine HCL for prophylaxis of radiation –induced oral mucositis. **Cancer**, Houston, v.92, n.875, p.875-885.2001

EPSTEIN J. B.; KLASSER, G. D. Emerging approaches for prophylaxis in cancer management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. **Expert. Opin. Emerg. Drugs.**, London, v.11, n.2, p.353-373.2006.

FAVA, A. S. Tratamento Cirúrgico do Câncer de Boca. In: KIGNEL, S. **Diagnóstico Bucal**. São Paulo: Robe. 1997. p.433-456.

FERNADES, L. C. et al. Glutamina e câncer. In: CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint, 2000. cap. 14.

GARCIA-DE-LORENZO, A. et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. **Nutrition**, Burbank, v.19, n.9, p.805-811. 2003.

GARDEN, A. S. Mucositis: current management and investigations. **Semina. Radiat. Oncol.**, Philadelphia, v.13, n.3, p.267-273, Jul. 2003.

GENOVESE, W. J.; BORDINI, P. J.; BORDINI, E. B. T. Câncer bucal. In: KINGNEL, S. **Diagnóstico Bucal**. Robe Editorial: São Paulo. 1997. p.381-422.

GONÇALVES, R. C. C. **Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida**. 2001, 92f. Tese. (Doutorado em Oncologia) – Fundação Antônio Prudente, São Paulo. 2001.

HALL, J.C.; HEEL, K.; McCAULEY, R. Glutamine. **Br. J. Surg.**, Bristol, n.83, p.305-312. 1996.

HANCOCK, P. J.; EPSTEIN, B. J.; SADLER, G. B. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. **J Can Dent Assoc**, n.69, p.585-590. 2003.

HANDSCHEL, J. et al. Increase of RM 3/1 –positive macrophages in radiation induced oral mucositis. **J Pathol**, Edinburgh, v.193, n.2, p.242-247. 2001.

HONG, R. W. et al. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. **Ann Surg**, Philadelphia, n. 215, p.114-119. 1992.

HUANG, E. Y. et al. Oral glutamine to alleviate radiation – induced oral mucositis: a pilot randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Elmsford, v. 46, n. 3, p. 535-539. 2000.

IKEBE T. et al. Severity of oral mucositis correlates with the response of oral cancer to preoperative radichemotherapy. **Int. J. Oral Maxillofac. surg.**, Copenhagen, n.34, p.642-645. 2005.

JEBB, S. A.; OSBORNE, R. J. MAUGHAN, T. S. 5 – fluouracil and folinic acid – induced mucosites: no effect of oral glutamine supplementation. **Br J Cancer**, London, n. 70, p. 132. 1994.

KARAGÖZOGLU, S.; ULOSOY, M. F. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. **J. Clin. Nurs.**, Oxford, n.14, p.754-765. 2005.

KARNOFSKY, D. A et al. Triethyline melamine in the treatment of neoplastic disease. **Arch Intern Med**, Chicago, n. 87, p. 477-516. 1951.

KATZ, A. O Papel da Quimioterapia no Tratamento de Pacientes Portadores de Carcinoma Epidermóide da Cavidade Oral. In: KIGNEL, S. **Diagnóstico Bucal**. São Paulo: Robe. 1997. p.457-467.

KLIMBERG, V. S.; McCLELLAN, J. L.; CLAUDE, H. Glutamine, cancer, and its therapy. **Am J Surg**, New York, n. 172, p. 418-424. 1996.

KOKAL, W. A. T. The impact of antitumor therapy on nutrition. **Cancer**, Houston, n.55, p.273-278. 1998.

LABBATE, R. et al. Effects of chlorhexidine mouthwash on radiation induced mucositis in head and neck cancer. **Rev Bras Otorrinolaringol**, Rio de Janeiro, v.69, n.3, p.349-354, May/Jun. 2003.

LACEY J. M., WILMORE D.W. Is glutamina conditionally essential amino acid? **Nutr Rev**, New York, n.48, p.297-308. 1990.

LIEVENS, Y. et al. Does sulcralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. **Radiother. Oncol.**, Amsterdam, n.47, p.149-153. 1998.

LOCKHART, P.T.; CLARK, J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. St. Louis. v.77, n.3, p.236-241, Mar. 1994

LOPES, M. A. et al. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. **Rev APCD**, São Paulo, v.52, n.3, p.241-244. 2002.

MASUCCI, G. et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte / monocyte –colony stimulating factor on mucositis occurinh in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy. **Medical Oncology**, Houndmills, v.22, n.3, p.247-256. 2005.

MEDINA, M. A. et al. Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth. **Mol. Cell. Biochem.**, The Hague, n.113, p.1-15. 1992.

MEKHAILL T. M. et al. Enteral nutrition during the treatmanet of head and neck carcinoma. **Cancer**, Houston n.91, p.1785-1790. 2001.

MERDITH, R. et al. Sucralfate for radiation mucositis: results of double-blind randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Elmsford, n.37, p.275-279. 1997.

MERLANO, M. et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: the final report of a randomized trial. **Cancer**, Houston, v.67, n.4, p.915-921. 1991.

NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral & maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 798p.

NICOLATOU –GALITIS, et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus –1 infection, na oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte –macrophage colony –stimulating factor (GM –CSF) mouthwash. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, n.30, p.471-479. 2001.

NOVAES, P. E. R. S. O Radioterapia. In: BRENTANI, M. M. et al. **Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar. 1998, p.441-455.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry**. Genebra: OMS. 1995. (Technical Report Series, 854

PADOVESE, R.; LIMA, M. R.; GAZZOLA, J.; CURI, R. Aplicações clínicas da glutamina. In: CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint, 2000. cap. 16, p.127-145.

PATROCÍNIO, H. J.; PARKER, W. A.; LIU, M. C. Radioterapia conformacional. In: SALVAJOLLI, J. V. et al. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p.127-145.

PEREZ, C. A.; BRADY, L. W.; ROTI, J. L. Overview. IN: PEREZ, C. A., BRADY **Principles and practice of radiation oncology**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott –Raven, 1998, 2.341p., cap.1, p.1-78.

PETERSON, D. E Research Advances in oral mucositis. **Curr Opin Oncol**, v.11, n.4, p.1-7. Jul. 1999.

PETERSON, D. E. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. **J. Support. Oncol.**, Huntington, v.4, n.2, p.9-13, Feb. 2006. supl.1.

PETERSON, D. E.; PETIT, R. G. Phase III study: AES –14 in patients at risk for mucositis secondary to anthracycline – based chemotherapy. **J Clin Oncol**, New York,, n.22. 2004, abstract 8088.

PLEVOVÁ, P. Prevention and treatment of chemotherapy – and radiotherapy- induced oral mucosites: a review. **Oral Oncol.**, Oxford, n.35, p.453-470, Feb. 1999.

RABER - DURLACHER, J. E. Current practices for management of oral mucosites in cancer patients. **Support Care Cancer**, Berlin, n.7, p.71-74, 1999.

RAMOS, F. M. M. et al. O papel do cirurgião dentista na radioterapia de cabeça e pescoço. **Odontol. Clin – Cient.**, Recife, v.4, n.2, p.89-94, maio/ago. 2005.

ROUSE, K. et al. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism. **Ann. Surg.**, Philadelphia, n.221, p.420-426. 1995.

SALVAJOLI J. V.; MAIA M. A. C.; NOVAES, P. E. R. S. Câncer de cabeça e pescoço. In: SALVAJOLI J. V; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. (ed.). **Radioterapia em oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p. 335-8.

SANDOVAL, R. L. et al. Management of chemo –and radiotherapy unduced oral mucositis with low –energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **J Appl Oral Sci**, Bauru, v.11, n.4, p.337-341. 2003.

SAVARESE, D. M. F. et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. **Cancer Treat. Rev.**, New York **Cancer Treat. Rev.**, New York, n.29, p.501-513. 2003.

SCULLY, C.; EPSTEIN, J. B. Oral health for the cancer patient. **Oral Oncol Eur J Cancer**, London, v.32B, p.281-292. 1996.

SCULLY, C.; PORTER, S. ABC of oral helath. **BMJ**, London, v.321, n.7.253, p.97-100. 2000.

SILVERMAN JR, S. Oral cancer: complications of therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**; St. Louis; n.88, p.122-126. 1999.

SKUBITZ K. M.; ANDERSON P. M. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. **J Lab Clin Med**, St. Louis, n.127, p.223-228. 1996.

SMITH, R. J.; WILMORE D. W. Glutamine nutrition and requirements. **JPEN J. Parenter Enteral Nutr**, Baltimore, n.14, p.94S-99S. 1990.

SONIS S. T. et al. Defining mechanisms of action of interleukin 11 on the progression of radiation –induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncology**, Oxford, v.36, n. 4, p.373-381. 2000.

SONIS S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy –induced stomatotoxicity. **Oral Oncology**, Oxford, n.34, p.39-43. 1998.

SONIS, S. T. A biological approach to mucositis. **J. support. oncol.**, Huntington, v.2, n.1, p.21-36, Jan./Feb. 2004.

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev Cancer**, London, v.4, n. 4, p.277-284, Apr. 2004.

SONIS, S. T. et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, Wiley, v.85, n. 10, p. 2103-2113. 1999.

SPIELBERGER, R. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **N Engl J Med**, Boston, v.351, n.25, Dec, p.2590-2598. 2004.

SPRINZL, G. M. et al. Local application of granulocyte –macrophage colony stimulating factor (GM CSF) for the treatment of oral mucositis. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 37, n. 16, p. 2003-2009. 2001.

SUMMARY of evidence: based clinical practice guidelines for care of patients with oral and gastrointestinal mucositis (2005 update). Disponível em: <<http://mascc.org/content/125.html>>. Acesso em: 20 out. 2006.

SUTHERLAND, S. E.; BROWMAN, G. P. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head –an –neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta –analysis of randomized controlled trials. **Int J Radiation Oncology Biol Phys**, Elmsford, v.49, n.4, p.917-930. 2001.

SYMONDS R. P. et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. **Br J Cancer**, London, n.74, p.312-317. 1996.

TADOKORO, H.; FONSECA, S. M. Indicações e contra-indicações para quimioterapia. In: FONSECA, S. M. et al. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. Rio de Janeiro: Reichmann e Afonso, 2000, p.2-5.

TROTTI, A. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother Oncol**, Amsterdam, n.66, p.253-263. 2003.

VASCONCELOS, M. I, L.; TIRAPEGUI, J. Importância nutricional da glutamina. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v.35, n.3, p.207-215, jul./set. 1998.

WIJERS et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo –controlled double –blind randomized study. **Int J Radiation Oncology Biol Phys**, Elmsford, v.50, n.2, p.343-352. 2001.

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA INTEGRADO DE PÓS – GRADUAÇÃO ODONTOLÓGICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: Utilização da Glutamina na Prevenção e no Controle da Mucosite Oral Radioinduzida.

PESQUISADORA: Daliana Queiroga de Castro Gomes.

OBJETIVO: Este trabalho tem por objetivo avaliar a eficácia de um aminoácido denominado Glutamina para prevenção e controle de inflamação da mucosa bucal induzida pela radioterapia, em pacientes com câncer na boca e na garganta.

ESCLARECIMENTO

- 1 Você está sendo convidado (a), a participar desta pesquisa e a sua participação é voluntária, podendo desistir e solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa a qualquer momento;
- 2 A sua boca será examinada semanalmente, durante a radioterapia, com a finalidade de observar a presença ou não de inflamação na mucosa ou outras doenças;
- 3 Serão utilizados instrumentais esterilizados, para o exame de sua boca;
- 4 Você realizará bochechos, durante três minutos, seguido de eliminação do produto, com uma solução contendo um aminoácido denominado Glutamina, diluída em soro fisiológico antes das refeições e antes de dormir, diariamente, durante todo o tratamento radioterápico e uma semana após o mesmo. O paciente será orientado a mexer a solução antes da sua utilização.
5. Você receberá orientação sobre a higiene correta da sua boca e de sua prótese (se possuir);

6. Você concederá o direito de utilização de seu histórico médico, resultados de exames clínicos e laboratoriais, sendo mantido sigilo, com relação a sua identificação;
7. Você tem a garantia de que a pesquisa não trará nenhum mal para a sua saúde. Pelo contrário, o tratamento instituído poderá reduzir a inflamação da sua mucosa bucal.
8. Os resultados dos exames serão mantidos em absoluto sigilo.
9. Todas as pessoas que farão parte da pesquisa receberão o mesmo tratamento.

CONSENTIMENTO

Eu, _____, **DECLARO** que tenho sido devidamente INFORMADO/A, pela Dra. Daliana Queiroga de Castro Gomes, CRO – 2692, em entrevista pessoal, realizada no dia ____/____/____, tanto de forma verbal, como escrita, sobre a natureza e propósitos do estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da odontologia; benefícios; riscos; alternativas e meios com que conta o Hospital Dr. Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa- Paraíba para sua realização, tendo oportunidade de esclarecer todas as dúvidas que me surgiram.

DECLARO que tenho recebido explicações, tanto verbais como escritas, sobre a natureza e propósitos do estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da odontologia; benefícios; riscos; alternativas e meios com que conta o Hospital para sua realização, tendo oportunidade de esclarecer todas as dúvidas que me surgiram.

Deixo claro que este consentimento poderá ser revogado, por mim, a qualquer momento e antes da realização do estudo.

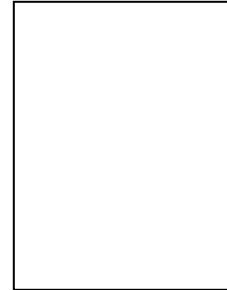
João Pessoa (PB), aos _____, de _____, de _____

Assinatura do paciente ou Responsável Legal

Daliana Queiroga de Castro Gomes (CRO-2692)

1ª Testemunha

2ª Testemunha



APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA INTEGRADO DE PÓS – GRADUAÇÃO ODONTOLÓGICA

ORIENTAÇÕES

1. Agitar o frasco antes de usar;
2. Derramar todo líquido, que se encontra dentro do frasco, na boca, de uma só vez, para fazer o bochecho;
3. Bochechar durante 3 minutos e, em seguida, cuspir;
4. Bochechar 4 vezes ao dia (antes das refeições e antes de dormir);
5. Bochechar diariamente, durante toda a radioterapia, iniciando na manhã da primeira aplicação até 1 semana após o fim da radioterapia;
6. Não usar prótese (chapa) durante o tratamento;
7. Não bochechar nenhuma outra substância;
8. Usar pasta de dente infantil de sabor neutro ou suave;
9. Trazer os frascos na próxima consulta;
10. Qualquer dúvida, ligar para os telefones (83) 3225-3387, (83) 9982-8630.

IMPORTANTE: O bochecho não deverá ser interrompido.

Daliana Queiroga de Castro Gomes
Cirurgiã – Dentista
CRO: 2692

APÊNDICE C

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA INTEGRADO DE PÓS - GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO - ESTOMATOLOGIA

FICHA ODONTOLÓGICA

Nº: _____.
Grupo: _____.
Radioterapeuta: _____.

Prontuário DO HOSPITAL	Nº _____
---------------------------	----------

DADOS SOBRE O PACIENTE

Nome: _____.
Endereço: _____.
Nº: _____ Bairro: _____ Fone: _____.
Idade: _____ Gênero: F () M () Etnia: Branca () Não Branca ()
Data de Nascimento: _____ Ocupação: _____.
Naturalidade: _____ Procedência: _____.
Hábitos: Etilista () S () N _____ unid/dia. Tempo: _____.
Tabagista () S () N _____ unid/sem. Tempo: _____.
Outro (): _____.
Comorbidade: Sim () Não (). Qual? _____.
Data do exame clínico inicial: _____.
Peso: _____. Altura: _____. Karnofsky Performance Status: _____.

PESO SEMANAL

	Semanas									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Peso										
Data										

AVALIAÇÃO ESTOMATOLÓGICA PRÉVIA

Avaliação dos dentes

- () Ausência de cáries;
- () Presença de cáries discretas;
- () Cáries óbvias;
- () Cáries extensas generalizadas;
- () Edêntulo.

Dentes Presentes no exame: _____

_____.

Uso de Prótese: Sim () Não ()
Tipo; Total () Parcial ()

Dentosuportada () Mucosuportada () Dentomucosuportada () Implante ().

Higiene bucal

1. () Excelente, sem biofilme ou cálculo visível;
2. () Boa, pouco biofilme e sem cálculo;
3. () Regular, biofilme moderado e cálculo visível;
4. () Higiene bucal precária;
5. () Edêntulo.

Condições periodontais

1. () Gengiva sadia;
2. () Gengivite;
3. () Perda óssea significativa (40%), mínima mobilidade dentária;
4. () Doença avançada, mobilidade dentária generalizada;
5. () Edêntulo.

Intervenção Odontológica Prévia: Sim () Não ()

Tipo: _____

_____.

DADOS SOBRE A NEOPLASIA MALIGNA

Diagnóstico Clínico: _____.

Localização: _____.

Estadiamento: _____.

Diagnóstico Histopatológico: _____.

TERAPIA PROPOSTA: _____

Radioterapia: Aparelho Acelerador Linear () Cobalto () **Nº de Semanas:** _____.

Campos: _____.

Tamanho dos Campos em cm: _____.

Dose total: _____.

Dose diária: _____.

Boost (campo, tamanho, e doses): _____.

Fracionamento: _____.

Dose acumulada: _____.

Tempo total de tratamento (data do início ao final da RT): _____.

_____.

Interrupção não planejada (nº de dias e data em que aconteceu):

_____.

Medicação Prescrita: _____

_____.

AVALIAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO

MUCOSITE

[illegible]

Karnofsky Performance Status

[illegible]

XEROSTOMIA

[illegible]

DISGEUSIA

[illegible]

INFECÇÕES

[illegible]

OBSERVAÇÕES

1ª Semana: _____.

2ªSemana: _____.

3ªSemana: _____.

4ª Semana: _____.

5ª Semana: _____.

6ª Semana: _____.

7ª Semana: _____.

8ª Semana: _____.

9ª Semana: _____.

10ª Semana: _____.

EVOLUÇÃO: (Anotar dados sobre qualquer intercorrência oral ou sistêmica que não estiver dentre as listadas no prontuário, com datas de quando foi observado o problema).

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

ANEXO 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

CERTIFICO que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, em sua relia Ordinária realizada em 22/10/04 aprovou por unanimidade o parecer favorável do relator Profª Marize Raquel Diniz da Rosa referente ao projeto de pesquisa da doutoranda, Daliana Queiroga de Castro Gomes, intitulado UTILIZAÇÃO DA GLUTAMINA NA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA”

João Pessoa, 22 de outubro de 2004.


Andréia Márcia Lima D'Assunção
Secretária do CEP/CCS

Visto, encaminha-se a interessada.


Ricardo Cavalcanti Duarte
Coordenador do CEP/CCS