

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS**

**GIULIANO LOZER BRUNELI**

**MANEJO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E  
PESCOÇO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19**

Vitória ES

2023

GIULIANO LOZER BRUNELI

**MANEJO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E  
PESCOÇO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Odontológicas.

Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Ventorin von Zeidler

Coorientação: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Priscila Marinho de Abreu

VITÓRIA ES

2023

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

---

B894 m Bruneli, Giuliano Lozer, 1978-  
Manejo e prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a pandemia de covid-19 / Giuliano Lozer Bruneli. - 2023.  
47 f. : il.

Orientadora: Sandra Lúcia Ventorin von Zeidler.  
Coorientadora: Priscila Marinho de Abreu.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. COVID-19. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Sobrevivência. I. Zeidler, Sandra Lúcia Ventorin von. II. Abreu, Priscila Marinho de. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 616.314

---

**GIULIANO LOZER BRUNELI**

**MANEJO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E  
PESCOÇO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovada em 17 de maio de 2023.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Ventorin von Zeidler  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Priscila Marinho de Abreu  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Coorientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Liliana Cruz Spano  
Membro Externo

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tânia Regina Grão Velloso  
Universidade Federal do Espírito Santo



***Dedico este trabalho  
à minha esposa Kariny e minha filha Carolina,  
por quem vivo meus dias e travo minhas batalhas.***

Agradeço a Deus por iluminar os meus caminhos e dar paciência e perseverança para aquilo que não consigo entender.

A minha família, Kariny e Carol por todo incentivo e apoio incondicional. Amo vocês!

Aos meus pais, sogros e agregados, irmãos e amigos.

A minha orientadora que foi incansável em me ajudar em momentos difíceis. A professora Sandra é um exemplo de pessoa, de profissional, uma verdadeira inspiração nessa jornada de ciência séria e ética.

A minha coorientadora Dr<sup>a</sup> Priscila Marinho por toda paciência e ensinamentos. Às professoras participantes das bancas de qualificação (Prof<sup>a</sup> Karina Tonini e Prof<sup>a</sup> Rahyza Assis) e defesa, Prof<sup>a</sup> Tânia Velloso, em especial à prof<sup>a</sup> Liliana Spano que acompanhou toda trajetória do estudo.

A atual equipe do laboratório de Patologia e todos aqueles que passaram pelo laboratório e deixaram sua contribuição para o desenvolvimento do trabalho, em especial Jéssica, Camila, Roberta, Jhully, Enes e Steven. O caminho teria sido muito mais difícil sem vocês.

A Mariane e Brena do Laboratório de Virologia e Gastroenterite Infecciosa da UFES.

Aos funcionários do hospital Santa Rita de Cássia - AF ECC e a toda equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço em especial Dr. Podestá por sua disponibilidade na colaboração com esse estudo e com todos os estudos do grupo.

Aos pacientes que se dispuseram a participar da pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em ciências odontológicas.

À Regina Sales, secretária administrativa do PPGCO por sua paciência e auxílio.

Aos colegas do DAS/UFES.

Aos colegas da turma de mestrado.

À FAPES – Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo, pelo apoio financeiro a esta pesquisa.

A todos aqueles que eu não citei nesse momento, mas que contribuíram para a realização desse trabalho e para minha evolução como ser humano.

Agradeço a todos do fundo do meu coração!

*“Suas atitudes falam tão alto que não consigo ouvir o que você diz”*

*Ralph Waldo Emerson*

## RESUMO

A pandemia da COVID-19 trouxe a necessidade de implementação de diversos cuidados para prevenir a disseminação do novo coronavírus, bem como medidas para o seu controle. Dentre as mudanças adotadas, a assistência nos diversos serviços de saúde, destacando-se os serviços de oncologia. Com o objetivo mitigar os efeitos da COVID-19 no tratamento e prognóstico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) e aumentar a segurança dos profissionais da saúde, propusemos algumas mudanças dentre elas o teste para Covid-19 através da técnica RT-qPCR no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC) entre outubro de 2020 e novembro de 2021, e analisamos o impacto da COVID-19 no prognóstico, comparando o desfecho clínico de pacientes infectados e não infectados pelo SARS-CoV-2. O diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 foi realizado utilizando a técnica de transcrição reversa e amplificação por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) previamente ao procedimento cirúrgico. Para comparar os desfechos clínicos dos pacientes quanto à presença de infecção pelo novo coronavírus, foram utilizados os fatores de prognóstico já bem estabelecidos para pacientes com CCP, como a investigação de comorbidades pré-existentes e o estadiamento clínico do tumor (Sistema TNM, 8th Ed) além da análise da carga viral dos pacientes encaminhados para quimioterapia. O teste qui-quadrado e o teste de probabilidade exata de Fisher foram utilizados para avaliar as associações entre as variáveis, enquanto a sobrevida global (SG) foi estimada e comparada utilizando o método de Kaplan-Meier e testes de log-rank, respectivamente. Dos 194 pacientes recrutados com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, 99 foram submetidos a tratamento cirúrgico e foram acompanhados por até 20 meses para avaliação do prognóstico. As comorbidades mais frequentes no grupo analisado foram hipertensão arterial e diabetes mellitus. A cavidade oral e a laringe foram os sítios anatômicos mais afetados, com 51% e 33%, respectivamente. Um total de 61,6% dos casos foi classificado como T3/T4 e 53,4% não apresentaram metástase em linfonodos regionais. A presença de comorbidades e metástases em linfonodos regionais foram associadas de forma independente à redução da sobrevida global. Dos 99



pacientes, 8,1% (8/99) foram infectados pelo SARS-CoV-2. No entanto, não foi observada diferença na sobrevida global quando considerada apenas o status de infecção pelo SARS-CoV-2 ( $p = 0,086$ ). A carga viral não mostrou associação com o estado vital ( $p = 0,456$ ). Portanto, concluímos que a infecção pelo SARS-CoV-2 não influenciou a sobrevida global dos pacientes com CCP incluídos neste estudo.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Neoplasias de cabeça e pescoço. Carcinoma de células escamosas. Sobrevida

## **ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic has brought the need for the implementation of several precautions to prevent the spread of the new coronavirus, as well as measures for its control. Among the changes adopted are those in healthcare services, particularly in oncology services. To provide support for the necessary changes in the oncology service, we analyzed the clinical and pathological data of patients diagnosed with HNSCC treated at the Head and Neck Surgery Service of the Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC) between October 2020 and October 2021, comparing the clinical outcome of patients infected and not infected by SARS-CoV-2. The diagnosis of SARS-CoV-2 infection was performed using the real-time PCR (RT-PCR) technique before the surgical procedure. To compare the clinical outcomes of patients regarding the presence of the new coronavirus infection, prognostic factors for HNSCC patients such as investigation of pre-existing comorbidities and tumor staging (TNM System, 8th Ed) were also considered in addition to analyzing the viral load of patients referred for chemotherapy. The Chi-Square test was used to analyze associated variables, while the Kaplan-Meier model was used to calculate survival curves. Of the 194 recruited patients, 99 cases confirmed diagnoses of head and neck cancer and underwent surgical treatment. The most frequent comorbidities were hypertension and diabetes mellitus. The oral cavity and larynx were the most affected anatomical sites, with 51% and 33%, respectively. A total of 61.6% of cases were classified as T3/T4 and 53.4% did not show lymph node involvement. The presence of comorbidities and lymph node metastasis was associated with reduced survival. Of the 99 patients, 8.1% (8/99) were infected with SARS-CoV-2, but no difference was observed in overall survival according to SARS-CoV-2 infection ( $p=0.086$ ), and viral load was not associated with vital status ( $p=0.456$ ). We concluded that the presence of SARS-CoV-2 infection did not influence overall survival in patients with HNSCC.

**Key words:** COVID-19. SARS-CoV-2. Head and neck neoplasms. Squamous cell carcinoma. Overall survival.

## Lista de Figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Detecção de SARS-CoV-2 .....                               | 24 |
| Figura 2. Estimativas de Kaplan–Meier da sobrevida global (SG) ..... | 28 |
| Figura 3. Box-plots dos pacientes positivos para SARS-CoV-2. ....    | 29 |

## **Lista de Tabelas**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Características demográficas e clínicas .....  | 25 |
| Tabela 2. Infecção pelo SARS-CoV-2 e sua associação com as características clínico-patológicas e sociodemográficas. ....                 | 26 |
| Tabela 3. Comparação entre SARS-CoV-2 positivo e negativo de acordo com o teste rápido de antígeno para COVID-19 e o teste RT-qPCR ..... | 28 |

## Sumário

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. Introdução.....                 | 10 |
| 2. Objetivos.....                  | 11 |
| 3. Artigo.....                     | 13 |
| Resumo.....                        | 14 |
| Abstract.....                      | 15 |
| Introdução.....                    | 16 |
| Métodos.....                       | 17 |
| Resultados.....                    | 23 |
| Conclusão.....                     | 32 |
| Agradecimentos.....                | 33 |
| Referências bibliográficas.....    | 34 |
| 4. Considerações finais.....       | 37 |
| 5. Referências bibliográficas..... | 39 |
| 6. Anexos e Apêndices.....         | 40 |

## 1. Introdução

Desde o início do aparecimento dos primeiros casos da ainda desconhecida COVID-19 em 2019 na China e mais intensamente em todo o mundo a partir da declaração da Pandemia pela OMS em 11 de março de 2020, muitas pesquisas têm sido realizadas buscando investigar qual a relação e as possíveis interferências da COVID-19 em pacientes com diversos tipos de cânceres submetidos a diferentes modalidades de tratamento para a doença sejam elas cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. As principais pesquisas desenvolvidas nessa linha, tem se concentrado em investigar, principalmente, a resposta ao tratamento cirúrgico dos pacientes que tiveram diagnóstico confirmado da COVID-19. No entanto, mesmo com tantas pesquisas, ainda pouco se sabia a respeito da associação entre tratamento oncológico cirúrgico e mortalidade em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com COVID-19 (SONG et al., 2020).

Em 2020, foram registrados 931 mil novos casos de câncer de cabeça e pescoço com 467.125 óbitos por todo o mundo. O número de casos novos de câncer apenas de cavidade oral esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025, será de 15.100 casos sendo o quinto mais frequente entre todos os cânceres e 704 mil novos casos incluindo todos os tipos de neoplasias malignas (DA SILVA et al., 2020; “Estimativa 2023 - Apresentação | INCA - Instituto Nacional de Câncer”, 2023).

Em 12 de dezembro de 2019, um conjunto de casos de pneumonia causada por um coronavírus recém-identificado foi anunciado em Wuhan, China. Inicialmente nomeado como novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) em 12 de janeiro de 2020, rapidamente instalou-se uma epidemia de infecção aguda do trato respiratório, tendo a OMS nomeado oficialmente a doença como doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). O novo coronavírus foi nomeado então como o vírus da síndrome respiratória aguda grave do coronavírus, ficando reconhecido pela sigla SARS-CoV-2 (GUO et al., 2020).

O Brasil registrou 16% da sua população infectada com COVID-19 e quase 700 mil mortes. No Espírito Santo o número de mortes confirmadas pela doença

chegou a 14.800 até novembro de 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL,2022).

O impacto da infecção pelo novo coronavírus em pacientes com câncer foi uma área importante de investigação principalmente durante o enfrentamento da pandemia global de COVID-19 (LUNSKI et al., 2020).

De acordo com Lindemann (2018), o diagnóstico tardio do câncer aumenta as taxas de recidiva e reduz a sobrevida dos pacientes. O indivíduo terá menores chances de cura quanto maior for o intervalo de tempo entre os primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico, o que leva muitas vezes à necessidade de terapia multimodal reduzindo a qualidade de vida com sequelas irreversíveis para o seu bem-estar físico, mental e social.

No tocante aos profissionais de saúde que atuam especialmente nas especialidades de cirurgia de cabeça e pescoço, otorrinolaringologia, odontologia, cirurgia maxilo-facial e oftalmologia, parecem ter um risco ainda maior de infecção por COVID-19 e ocasionalmente de morte, presumivelmente devido a altas cargas virais nas vias aéreas superiores e exposição regular para procedimentos geradores de aerossol, necessitando de protocolos ainda mais seguros para continuidade de suas atividades. (MEHANNA et al., 2020)

A compreensão da pandemia de COVID 19 evoluiu, porém o fluxo de trabalho da cirurgia oncológica precisa ser revisto atualizado e otimizado para que situações emergenciais futuras possam ser enfrentadas com maior segurança e agilidade. (KAMAL et al., 2022).

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

Propor medidas para mitigar o impacto da disseminação do novo coronavírus e avaliar o desfecho clínico e prognóstico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC) infectados e não infectados pelo SARS-CoV-2.

## 2.2 Objetivos específicos

Propor protocolo de mitigação do impacto da COVID-19 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC);

Avaliar a frequência de infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de cabeça e pescoço;

Avaliar se o tratamento oncológico cirúrgico recente está associado a um pior prognóstico no grupo de indivíduos com diagnóstico de COVID-19;

Verificar a relação entre a carga viral e o desfecho clínico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.



### 3. Artigo

#### **Manejo e prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a pandemia de COVID-19**

GL Bruneli<sup>1\*</sup>, PM Abreu<sup>1 2\*</sup>, JO Ferreira<sup>3</sup>, CB Daniel<sup>2</sup>, JG Sant'Anna<sup>2</sup>, RFV Mendes<sup>4</sup>, BR Athaydes<sup>2 3</sup>, MVM Sagrillo<sup>2</sup>, JRV Podestá<sup>5</sup>, MHS Santos<sup>6</sup>, J Lenzi<sup>5</sup>, ED Souza<sup>5</sup>, RM Rocha<sup>5 6</sup>, RP Keller<sup>7</sup>, LC Spano<sup>3 8</sup>, SV von Zeidler<sup>1 2 3 4</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>5</sup>Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Boca, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>6</sup>Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - EBSEH – Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>7</sup>Departamento de Engenharia Ambiental, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

<sup>8</sup>Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Endereço de correspondência: Profa. Dra. Sandra Ventrin von Zeidler – Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Espírito Santo - Avenida

Marechal Campos, 1468 - 29040-090, Vitória, Espírito Santo – Brasil. Phone: +55 27 99718-8188

E-mail: [sandra.zeidler@ufes.br](mailto:sandra.zeidler@ufes.br)

## Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar as medidas adotadas por um centro oncológico durante a pandemia de COVID-19 e investigar se a infecção pelo SARS-CoV-2 e a carga viral influenciaram no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). O protocolo de triagem foi aplicado a pacientes cirúrgicos admitidos entre outubro de 2020 e novembro de 2021. Os pacientes foram testados para SARS-CoV-2 usando a técnica de transcrição reversa pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e o teste rápido de antígeno COVID-19, ambos realizados antes do procedimento cirúrgico. Para análise de prognóstico, comparamos os resultados clínicos dos pacientes infectados e não infectados pelo SARS-CoV-2 e consideramos os fatores prognósticos já bem estabelecidos para pacientes com CCP, como comorbidades pré-existentes e estadiamento do tumor. Dos 194 pacientes recrutados com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, 99 casos foram submetidos ao tratamento cirúrgico e acompanhados por até 20 meses. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial e diabetes mellitus. A cavidade oral e a laringe foram os sítios anatômicos mais afetados, com 51% e 33%, respectivamente. Um total de 61,6% dos casos foi classificado como T3/T4 e 53,4% não apresentaram metástase em linfonodos regionais. A presença de comorbidades e metástases em linfonodos regionais foram associadas de forma independente à redução da sobrevida global. Dos 99 pacientes, 8,1% (8/99) foram infectados pelo SARS-CoV-2. No entanto, não foi observada diferença na sobrevida global quando considerada apenas o status de infecção pelo SARS-CoV-2 ( $p = 0,086$ ). A carga viral não mostrou associação com o estado vital ( $p = 0,456$ ). Portanto, concluímos que a infecção pelo SARS-CoV-2 não influenciou a sobrevida global dos pacientes com CCP incluídos neste estudo.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Neoplasias de cabeça e pescoço. Carcinoma de células escamosas. Sobrevida global.

### **Abstract**

This study aims to evaluate the measures adopted for an oncological hub during the COVID-19 pandemic and to investigate whether the SARS-CoV-2 infection and viral load change the outcomes of head and neck cancer patients. The screening protocol was applied to surgical patients admitted between October 2020 and November 2021. Patients were tested for SARS-CoV-2 by using the real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction and rapid COVID-19 antigen test before surgical procedure. To compare the clinical outcomes of patients by the presence of SARS-CoV-2 infection, prognostic factors for HNSCC patients were considered, such as preexisting comorbidities and tumor staging. Of 194 patients recruited, 99 cases confirmed diagnoses of HNSCC and underwent surgical treatment. The most frequent comorbidities were arterial hypertension and diabetes mellitus. The oral cavity and larynx were the most affected anatomical sites, at 51% and 33%, respectively. A total of 61.6% of cases were classified as T3/T4 and 53.4% did not have lymph node involvement. Presence of comorbidities and lymph node metastasis were associated with reduced survival. Of 99 patients, 8.1% (8/99) were infected with SARS-CoV-2, but we did not observe difference in overall survival according to SARS-CoV-2 infection ( $p = 0,086$ ) and the viral load was not associated with vital status ( $p = 0.456$ ). We conclude that the presence of SARS-CoV-2 infection did not influence overall survival in HNSCC patients. This is the first study to describe these findings in an oncological care center in the state of Espírito Santo, Brazil.

**Key words:** COVID-19. SARS-CoV-2. Head and neck neoplasms. Squamous cell carcinoma. Survival.

## Introdução

Desde 11 de março de 2020, quando a Organização Mundial da Saúde declarou a pandemia da COVID-19, a maioria das autoridades nacionais impôs medidas restritivas para conter a propagação do novo coronavírus (SARS-CoV-2), na tentativa de evitar o colapso dos sistemas nacionais de saúde (1). Dessa forma, novos caminhos para o cuidado da saúde foram definidos, e uma redução no volume de cirurgias eletivas foi adotada como uma das medidas para proteger equipes cirúrgicas e preservar recursos importantes de cuidados da saúde. Idosos e pacientes com doenças não transmissíveis, incluindo câncer, foram descritos como indivíduos com risco aumentado de complicações graves e prognóstico ruim durante a evolução de um quadro de COVID-19 (2,3). Nesse sentido, o cuidado com o paciente oncológico foi imediatamente estabelecido como uma prioridade de saúde. Ao atrasar temporariamente a disponibilidade de serviços para pacientes com câncer que necessitam de tratamentos indispensáveis para salvar vidas, a maioria deles sendo cirurgias não eletivas, associações cirúrgicas nacionais e internacionais elaboraram prontamente diretrizes para adaptar o manejo de pacientes com câncer no contexto da pandemia da COVID-19 (4-7).

A rápida disseminação do novo coronavírus por meio de gotículas respiratórias e a exposição regular aos procedimentos terapêuticos geradores de aerossóis com alta carga viral colocaram os profissionais de saúde que entram em contato próximo com o trato aerodigestivo superior durante o diagnóstico, como cirurgiões de cabeça e pescoço e demais profissionais da equipe multidisciplinar, em particular risco de infecção, exigindo protocolos ainda mais seguros para manter a continuidade de suas atividades (4). Além disso, o prognóstico desfavorável de pacientes com câncer que desenvolvem COVID-19 durante o período perioperatório impactou significativamente a prática cirúrgica e a tomada de decisões para a conduta clínica neste tipo de câncer (5,6). Assim, a reorganização do cuidado oncológico teve um papel importante em garantir um tratamento adequado, após vários estudos mostrarem taxas de mortalidade elevadas em pacientes com câncer infectados pelo SARS-CoV-2, variando de 11,4% a 28,6%, o que foi notavelmente mais alto do que a taxa de 2,3% relatada para a população em geral infectada com o novo coronavírus (8-10).

Sendo assim, propusemos neste estudo adaptar os fluxos de trabalho do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço aos protocolos nacionais e internacionais publicados com o objetivo de reduzir a propagação do novo coronavírus e mitigar os efeitos da COVID-19 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, ao mesmo tempo garantindo a segurança da equipe e a manutenção do cuidado oncológico adequado. Para avaliar a efetividade das adequações propostas, acompanhamos e avaliamos o desfecho clínico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento cirúrgico no Serviço de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia - Associação Feminina de Educação e Combate ao Câncer (AFECC), uma referência regional para o tratamento de pacientes com câncer no Espírito Santo, localizado no sudeste do Brasil. Dessa forma, este estudo tem como objetivo principal avaliar as medidas adotadas para esse centro oncológico durante a pandemia de COVID-19 e investigar a influência da infecção pelo SARS-CoV-2 e da carga viral no prognóstico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

## **Métodos**

### **Pacientes**

Este é um estudo de coorte longitudinal onde foram incluídos todos os pacientes elegíveis que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para tratamento ou diagnóstico de neoplasias da região de cabeça e pescoço no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia, AFECC, Espírito Santo, Brasil no período entre outubro de 2020 e novembro de 2021. Após inclusão no estudo, os pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço foram acompanhados por até 20 meses. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Espírito Santo (Processo nº 4.251.850) e seguiu os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki "Princípios éticos para a pesquisa médica envolvendo seres humanos". Os pacientes que concordaram em participar desta pesquisa foram informados sobre todos os procedimentos que seriam realizados e o propósito do estudo e,

dessa forma, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os participantes tinham mais de 18 anos de idade.

### Reorganização do serviço oncológico

O início da pandemia foi um momento crítico em termos de reorganização e monitoramento do sistema de saúde para o tratamento de pacientes com câncer (4), em particular, para aqueles pacientes em que a cirurgia é frequentemente classificada como "urgente", sendo que naquele momento existiam várias medidas de restrição para os atendimentos. Antes da hospitalização, todos os pacientes com câncer de cabeça e pescoço que seriam atendidos passaram por triagem realizada por ligação telefônica, e seu estado de saúde geral, assim como a presença dos sintomas mais comuns como febre, fadiga e dispneia foram investigados. Somente pacientes assintomáticos foram agendados para cirurgia, enquanto pacientes sintomáticos foram instruídos a remarcar a cirurgia 15 dias após a cessação dos sintomas. O uso de máscaras cirúrgicas foi obrigatório na entrada, e a temperatura corporal foi medida por termômetros infravermelhos.

Como avaliação pré-operatória, todos os pacientes realizaram exames de sangue e radiografia de tórax conforme o protocolo de rotina do serviço. A partir de 1º de outubro de 2020, foi iniciada a coleta de swab dos pacientes antes do acesso ao centro cirúrgico. O teste rápido de antígeno para COVID-19 (Biocredit COVID-19 Antigen, RapiGEN Inc República da Coreia) já estava sendo realizado em todos os novos pacientes com câncer imediatamente antes de ingressarem no centro cirúrgico. O Hospital Santa Rita de Cássia é um centro oncológico regional e muitos pacientes vêm do interior do Estado do Espírito Santo. Assim, os pacientes que tinham disponibilidade para ir ao hospital 1 a 2 dias antes da cirurgia, realizaram o teste PCR para SARS-CoV-2 antes da admissão do paciente. Aqueles pacientes que residiam muito longe ou não podiam se deslocar devido às condições de saúde, realizavam o PCR em paralelo com o teste rápido de antígeno para COVID-19 imediatamente antes da admissão. Nossa intervenção no protocolo do hospital foi incluir o teste PCR como medida para melhorar a segurança dos profissionais de saúde e dos pacientes. Se algum

dos testes de diagnóstico apresentasse resultado positivo, o procedimento era adiado até que a condição clínica do paciente melhorasse e o teste se tornasse negativo. Os resultados de detecção de SARS-CoV-2 foram encaminhados seguindo as recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (11) e liberados para equipe médica em até 24 horas da obtenção da amostra. Alguns pacientes que não puderam realizar os testes mencionados acima foram avaliados usando sorologia para a detecção dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 IgG e IgM.

### Detecção de SARS-CoV-2

Todos os pacientes recrutados foram previamente submetidos à testagem para detecção do SARS-CoV-2 pela técnica de PCR em tempo real (RT-PCR) e testes rápidos de antígeno para SARS-CoV-2 (Biocredit COVID-19 Antigen, RapiGEN Inc., República da Coreia). Amostras de secreções respiratórias foram obtidas usando swab com ponta de Rayon. Três swabs foram coletados, dois da nasofaringe e um da orofaringe. Após obtenção das amostras clínicas, os swabs eram acondicionados em um único tubo contendo 3 mL de meio de transporte viral (VTM) mantido a 4°C e transportado ao laboratório em até 4 horas após a coleta e armazenado em temperaturas entre 2-8°C por até 72 horas até seu processamento. O tubo com swab foi homogeneizado em vórtex e mantido em repouso por 10 minutos. Após esta etapa, uma alíquota de 200µL do foi transferida para um microtubo de 1,5mL destinado à extração de RNA.

O RNA viral foi extraído utilizando kit RNA/DNA viral Pure Link™ (Invitrogen, Waltham, MA, EUA), seguindo as recomendações do fabricante. Após extração, a detecção viral foi realizada pela técnica de Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR (Real-Time qRT-PCR), utilizando sistema Promega GoTaq® Probe 1-Step RT-qPCR (Promega Corporation, Madison, WI, EUA) e primers e sondas de hidrólise para regiões das nucleoproteínas virais N1 e N2, e controle interno de reação (RNase P), seguindo as recomendações do Center for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos da América (11). Como controle negativo de reação, o No Template Control (NTC), foi utilizado água livre de DNase e RNase; como controle positivo da reação uma amostra conhecidamente positiva para SARS-

CoV-2 foi utilizada. RNase P foi utilizada como controle de qualidade da extração de RNA e coleta de amostra. O SARS-CoV-2 foi considerado detectável quando o cycle threshold (CT) da amostra foi menor que 40 para os genes N1 e N2; não detectável quando o CT da amostra foi maior que 40 para os genes N1 e N2; e inconclusivo quando o CT da amostra foi menor que 40 para apenas um dos genes. O termociclador utilizado foi o sistema de PCR em tempo real Applied Biosystems 7500 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Foster City, CA, EUA).

### Sensibilidade e Especificidade

A sensibilidade e a especificidade entre os testes rápidos de antígeno COVID-19 e os testes RT-qPCR foram calculadas. A sensibilidade foi definida como a probabilidade de se obter um resultado positivo no teste rápido de antígeno COVID-19 quando o SARS-CoV-2 estava presente, avaliado por um resultado positivo no RT-qPCR; especificidade foi definida como a probabilidade de se obter um resultado negativo no teste rápido de antígeno COVID-19 quando o SARS-CoV-2 estava ausente, avaliado por um resultado negativo no RT-qPCR; Valor preditivo positivo foi avaliado como a probabilidade de que os indivíduos com um resultado positivo no teste rápido de antígeno COVID-19 realmente tivessem o SARS-CoV-2. O valor preditivo negativo foi avaliado como a probabilidade de que os indivíduos com um resultado negativo no teste rápido de antígeno COVID-19 realmente não tivessem o SARS-CoV-2.

### Carga viral

Para a quantificação viral, uma amostra comercial de concentração conhecida (controle positivo obtido da empresa Integrated DNA Technologies - IDT) foi utilizada para construção da curva. Foi realizada uma diluição seriada do controle positivo  $2,0 \times 10^0$  a  $2,0 \times 10^5$  cópias/ $\mu$ L, obtendo-se assim uma curva padrão de seis pontos em triplicata e considerando uma eficiência de 90 a 110%. A carga de SARS-CoV-2 das amostras analisadas foi determinada em duplicata em relação à curva padrão, utilizando o mesmo conjunto de primers e sonda N1 utilizados na detecção viral. As reações foram realizadas no equipamento



Applied Biosystems 7500 real-time PCR system (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Foster City, CA, EUA).

### Sorologia de IgG e IgM

A detecção qualitativa de anticorpos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 no soro humano foi realizada pelo Laboratório Tommasi usando o ensaio automatizado CHEMIFEX, tecnologia de imunoensaio por quimioluminescência de micropartículas em dois passos, para detecção de IgG e IgM anti- SARS-CoV-2, no equipamento ARCHITECT ci4100 (Divisão de Diagnósticos da Abbott Laboratories, IL, EUA)

### Dados clínicos

Os dados demográficos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (sexo, idade no momento do diagnóstico e comorbidades); características do tumor (sítio anatômico do tumor primário, tipo histológico, estadiamento clínico [TNM 8ª edição])(12); exposição ao tabaco e álcool; tratamento primário (modalidade de tratamento, data do primeiro tratamento) e data do diagnóstico foram obtidos a partir dos prontuários médicos.

Considerando que não há uniformidade na ocorrência de COVID-19 na população e que o agravamento e morte estão especialmente relacionados a características sociodemográficas e comorbidades pré-existentes, adotamos para as análises a caracterização de risco estabelecida no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19(13). Assim, temos os registros médicos das seguintes comorbidades: doença renal crônica, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial grave, doenças pulmonares crônicas graves, anemia falciforme e obesidade mórbida (IMC $\geq$ 40).

Para evitar viés nas análises de sobrevida, uma vez que os tumores na região da cabeça e pescoço têm um prognóstico diferente que pode variar de acordo com o sítio anatômico e tipo histológico tumoral, os tumores da tireoide e das glândulas salivares foram excluídos desta análise. Assim, o carcinoma de

células escamosas de cabeça e pescoço foi classificado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição (ICD-O-3)(14) e incluiu tumores da cavidade oral (C00.3-C00. 9; C01-C06), orofaringe (C09-C10), hipofaringe (C13), laringe (C32) e nasofaringe (C11). Todos os tumores foram confirmados por microscopia e restritos ao carcinoma de células escamosas (códigos internacionais morfológicos 8070, 8071, 8072, 8076, 8051 e 8083). Após essa seleção, este grupo de pacientes foi acompanhado por até 20 meses dependendo da data em que entraram no estudo ou até ocorrência do óbito.

### Variáveis

As variáveis usadas no estudo foram: sexo (feminino ou masculino); idade (agrupada como menor ou igual a 60 anos e acima de 60 anos); presença de comorbidades (sim ou não); localização anatômica do tumor (cavidade oral/lábio, orofaringe, hipofaringe, laringe e nasofaringe); tamanho do tumor, agrupado em tumores precoces (T1/T2) e tumores avançados (T3/T4); metástase em linfonodos regionais, agrupada em ausência (N0) e presença (N+); metástase à distância (presença M+, ou ausência M0); consumo de álcool (sim, se atual ou somente no passado; e não, se ausente); consumo de tabaco (sim, se atual ou somente no passado; e não, se ausente); tipos de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, cirrose hepática e sem comorbidades); resultados de PCR em tempo real (positivo ou negativo); desfecho clínico (óbito ou vivo); e carga viral. Esta última é a única variável quantitativa.

### Análise Estatística

O teste qui-quadrado e o teste de probabilidade exata de Fisher foram utilizados para avaliar as associações entre as variáveis comorbidades, local anatômico, idade, tamanho do tumor (T), metástase em linfonodo regional (N) e metástase à distância (M) nos grupos com ou sem infecção pelo SARS-CoV-2 diagnosticados pelo teste de RT-qPCR. Dados ausentes foram excluídos da análise. A sobrevida global (SG) foi estimada utilizando o método de Kaplan-

Meier e comparada através dos testes de log-rank. Para a análise de SG, foram considerados os dados de óbito *versus* a duração total de sobrevida. Todos os casos em que o evento de interesse ocorreu (óbito) foram considerados "não censurados" para o cálculo de SG. Os casos em que o evento não ocorreu até o último seguimento foram classificados como "censurados". Pacientes perdidos de seguimento foram incluídos na análise e contribuíram para o tempo de sobrevida durante o período em que foram acompanhados. O teste U de Mann-Whitney foi realizado para comparar as médias de carga viral de pacientes positivos para SARS-CoV-2 com diferentes desfechos clínicos (óbitos ou vivos). A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 23.0 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, EUA). O nível de significância estatística foi  $p < 0,05$ . Este artigo foi redigido seguindo as recomendações da lista de verificação STROBE para coortes (15).

## **Resultados**

### Características dos pacientes e status da COVID-19

Durante o período analisado, um total de 194 pacientes foram admitidos no Serviço de Cabeça e Pescoço (idade mediana de 57,5 anos [intervalo: 18-97]). Entre esses pacientes, 190 foram testados para infecção pelo SARS-CoV-2 aplicando o teste de antígeno COVID-19 e o teste RT-qPCR, e quatro foram testados por sorologia. A Figura 1 detalha os resultados de COVID-19 de acordo com cada técnica utilizada.

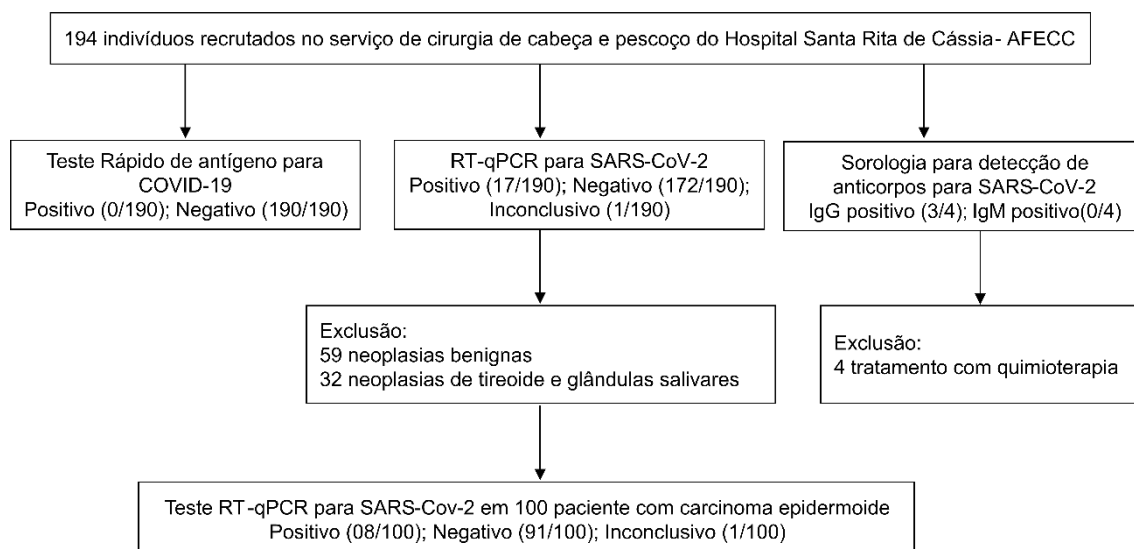


Figura 1. Detecção de SARS-CoV-2 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Entre os pacientes recrutados, 100 foram diagnosticados com carcinoma epidermoide (CEC) e submetidos a cirurgia. Pacientes com neoplasias benignas e neoplasias da tireoide ou glândulas salivares foram excluídos da análise de prognóstico, assim como aqueles que receberam tratamento quimio-radioterápico exclusivo. 01 paciente com resultado inconclusivo para o teste de RT-qPCR também foi excluído da análise (Figura 1). Os pacientes com CEC eram principalmente do sexo masculino (79,8%) e a maioria tinha hábitos de fumar e beber (79,2% e 75,2%, respectivamente). Hipertensão arterial e diabetes mellitus foram as comorbidades mais frequentes (41,4% e 14,1%, respectivamente), e alguns pacientes tinham mais de uma comorbidade. Esses dados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas

| Variáveis                | Casos (n = 99)            |            |
|--------------------------|---------------------------|------------|
|                          | n                         | %          |
| <b>Sexo</b>              | Feminino                  | 20<br>20.2 |
|                          | Masculino                 | 79<br>79.8 |
| <b>Idade</b>             | < 60 anos                 | 41<br>41.4 |
|                          | ≥ 60 anos                 | 58<br>58.6 |
| <b>Consumo de álcool</b> | Sim (atual ou no passado) | 70<br>75.2 |
|                          | Não                       | 23<br>24.8 |
|                          | Sem informação            | 6<br>6.0   |
| <b>Consumo de tabaco</b> | Sim (atual ou no passado) | 76<br>79.2 |
|                          | Não                       | 20<br>20.8 |
|                          | Sem informação            | 3<br>3.0   |
| <b>Comorbidades*</b>     | Hipertensão arterial      | 41<br>41.4 |
|                          | Diabetes mellitus         | 14<br>14.1 |
|                          | Doença cardiovascular     | 2<br>2.0   |
|                          | Doença cerebrovascular    | 2<br>2.0   |
|                          | Cirrose Hepática          | 1<br>1.0   |
|                          | Sem comorbidades          | 47<br>47.5 |

\*Alguns pacientes apresentavam mais de uma comorbidade

O sítio anatômico mais frequentemente afetado foi a cavidade oral (51,5%), seguido pela laringe (33,3%). A maioria dos pacientes apresentava doença avançada, com 53 (61,6%) dos cânceres classificados como T3/T4, enquanto 47 (53,4%) não apresentavam envolvimento de linfonodos (N0) e 3 (3,3%) tinham metástases à distância (Tabela 2).

Tabela 2. Infecção pelo SARS-CoV-2 e sua associação com as características clínico-patológicas e sociodemográficas.

|                        |               | COVID-19 positivo |      | COVID-19 negativo |      | p-valor |
|------------------------|---------------|-------------------|------|-------------------|------|---------|
|                        |               | n                 | %    | n                 | %    |         |
| Idade                  | < 60 anos     | 4                 | 50.0 | 37                | 40.7 | 0.715   |
|                        | ≥ 60 anos     | 4                 | 50.0 | 54                | 59.3 |         |
| Comorbidades           | Sim           | 4                 | 50.0 | 43                | 47.3 | 1.000   |
|                        | Não           | 4                 | 50.0 | 48                | 52.7 |         |
| Sítio do tumor         | Cavidade Oral | 4                 | 50.0 | 47                | 51.6 | 0.970   |
|                        | Orofaringe    | 1                 | 12.5 | 9                 | 9.9  |         |
|                        | Hipofaringe   | 0                 | 0.1  | 3                 | 3.3  |         |
|                        | Laringe       | 3                 | 37.5 | 30                | 33.3 |         |
|                        | Nasofaringe   | 0                 | 0    | 2                 | 2.2  |         |
| Tamanho do tumor*      | T1/T2         | 3                 | 37.5 | 30                | 38.5 | 1.000   |
|                        | T3/T4         | 5                 | 62.5 | 48                | 61.5 |         |
| Metástase linfonodal*  | N0            | 3                 | 37.5 | 44                | 55.0 | 0.465   |
|                        | N+            | 5                 | 62.5 | 36                | 45.0 |         |
| Metástase à distância* | M0            | 8                 | 100  | 79                | 96.3 | 1.000   |
|                        | M+            | 0                 | 0    | 3                 | 3.7  |         |

\* Dados perdidos: Tamanho do tumor (n = 13), metástase linfonodal (n = 11) e metástase à distância (n = 9).

\*\*Teste qui-quadrado ou probabilidade exata de Fisher,  $p < 0.05$ .

Oito pacientes com CEC testaram positivo para COVID-19, mas não apresentaram sintomas durante a triagem. Não observamos nenhuma associação entre o *status* de COVID-19 e as características clínico-patológicas (Tabela 2) ou sobrevida global (Figura 2A). Entre os pacientes analisados no estudo, houve apenas uma morte no período pós-operatório imediato (1/99), que ocorreu em um paciente que fez o teste rápido e de RT-qPCR em paralelo, tendo recebido um resultado negativo para o teste de antígeno COVID-19, mas um resultado positivo para o teste RT-qPCR imediatamente depois.

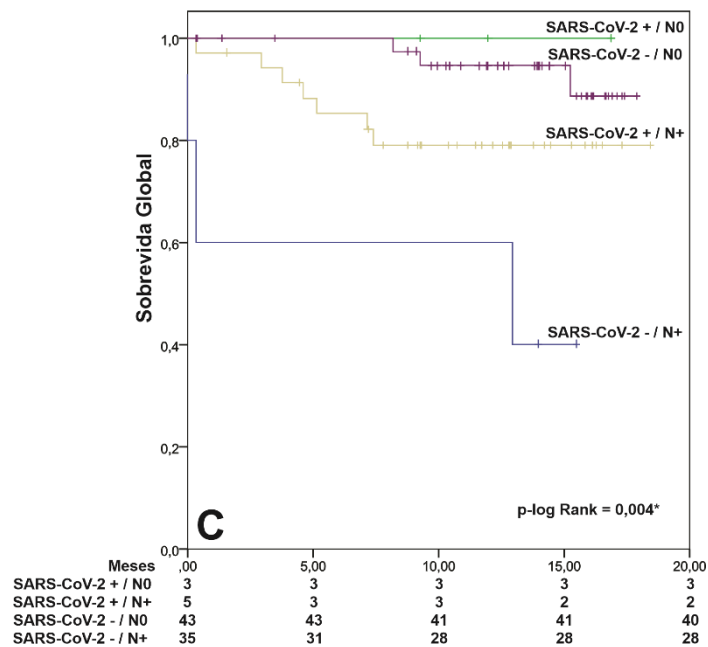
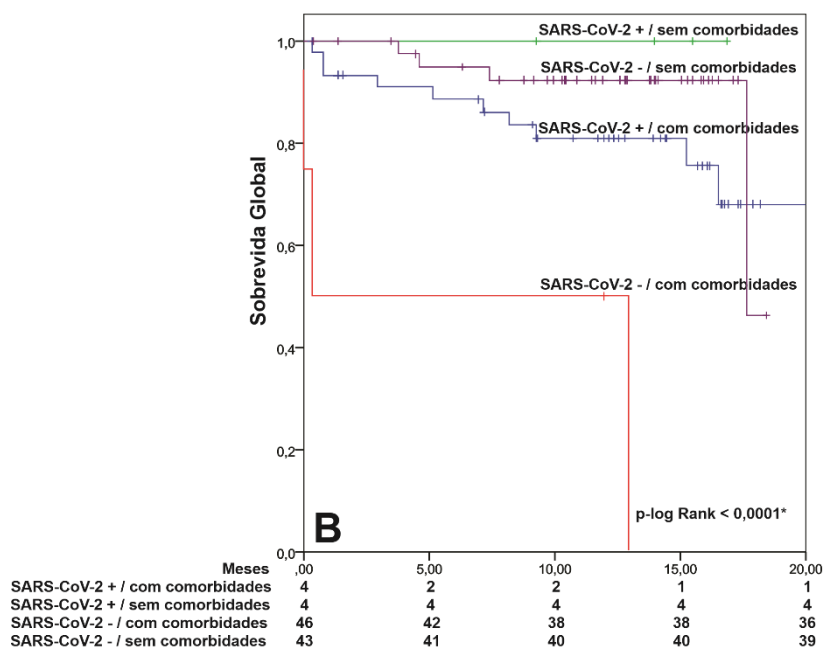
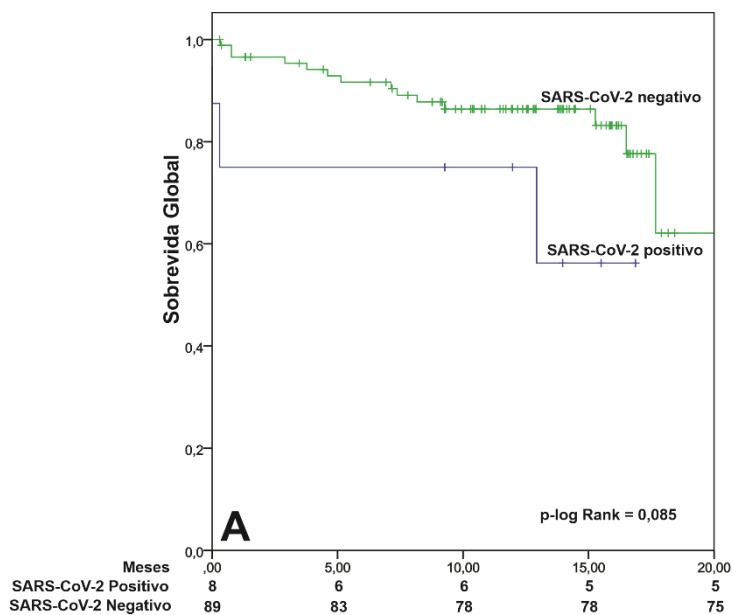


Figura 2. Estimativas de Kaplan–Meier da sobrevida global (SG) em 20 meses entre pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, de acordo com (A) resultados de PCR em tempo real; (B) COVID-19 e diferentes comorbidades; e (C) COVID-19 e metástase linfonodal. As marcas na curva representam dados censurados.

Conforme mostrado na Figura 2B, os pacientes com quaisquer comorbidades tiveram uma sobrevida global mais curta do que aqueles sem comorbidades (média: 15,8 vs. 17,1 meses;  $p < 0,0001$ ). Os pacientes com metástase em linfonodos regionais e infecção pelo SARS-CoV-2 tiveram pior sobrevida global do que aqueles sem COVID-19 ou metástase linfonodal ( $p = 0,004$ ) (Figura 2C).

Ao avaliar sensibilidade e especificidade, entre as 99 amostras incluídas nesta análise, todas foram negativas no teste rápido de antígeno COVID-19. Enquanto isso, houve 8 falsos negativos e 0 falsos positivos (Tabela 3). Isso resulta em uma especificidade de 100% e um valor preditivo negativo de 92%. No entanto, a sensibilidade e o valor preditivo positivo foram calculados em 0%.

Tabela 3. Comparação entre SARS-CoV-2 positivo e negativo de acordo com o teste rápido de antígeno para COVID-19 e o teste RT-qPCR

| Teste rápido de antígeno COVID-19 | RT-qPCR  |          |
|-----------------------------------|----------|----------|
|                                   | Positivo | Negativo |
| Positivo                          | 0        | 0        |
| Negativo                          | 8        | 91       |

A relação entre a carga viral e o desfecho clínico com base no estado vital durante os 20 meses após o tratamento foi avaliada usando o teste de U Mann-Whitney. Não houve associação entre as variáveis analisadas ( $p = 0,456$ ), o que mostra que a carga viral não diferiu entre os pacientes que evoluíram a óbito e aqueles que sobreviveram até o final do acompanhamento (Figura 3).



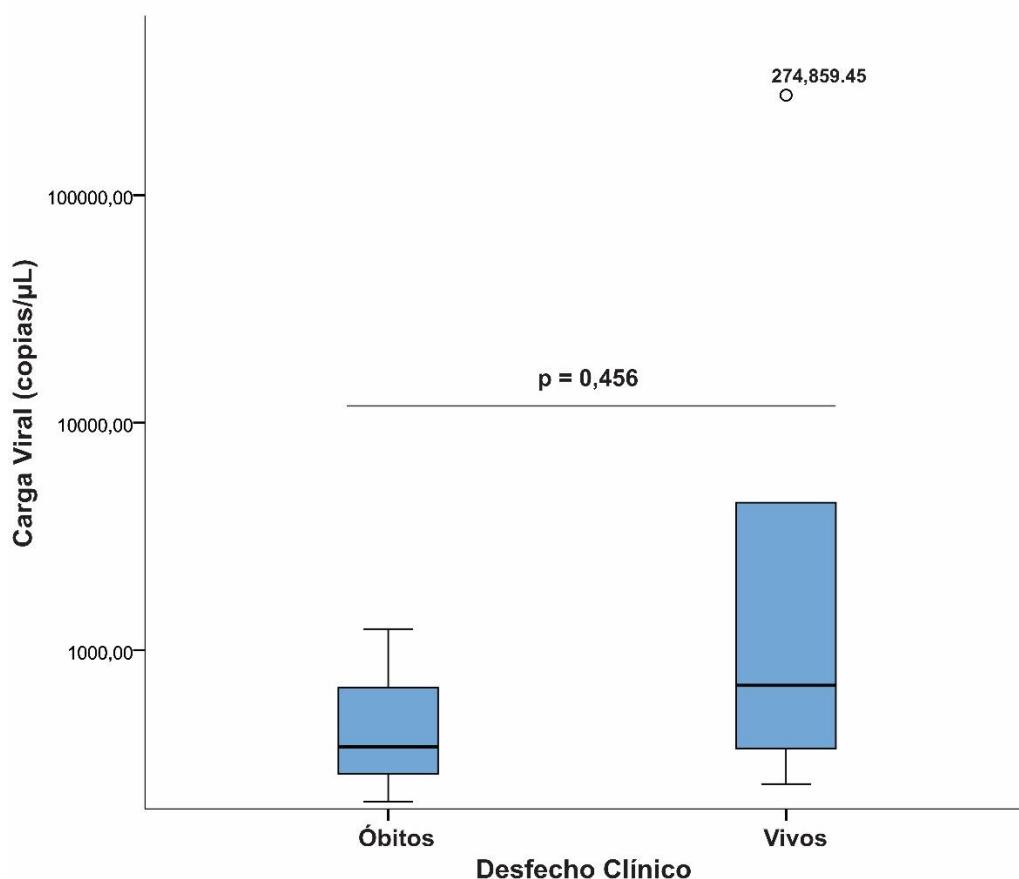


Figura 3. Box-plots dos pacientes positivos para SARS-CoV-2 em diferentes desfechos clínicos. O topo da caixa representa o percentil 75, a parte inferior da caixa representa o percentil 25, e a linha no meio representa o percentil 50. A comparação da carga viral em diferentes desfechos clínicos foi realizada pelo teste U de Mann-Whitney.

## Discussão

Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço constituem um grupo altamente vulnerável que apresenta risco aumentado de infecção pelo SARS-CoV-2 e de experimentar desfechos mais graves da doença devido ao seu estado imunocomprometido e ao mecanismo de transmissão do vírus (16). Assim, várias mudanças foram feitas na prática de gerenciamento do câncer em todo o mundo para minimizar os efeitos da pandemia da COVID-19 no prognóstico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Neste estudo, descrevemos a medida proposta de inserção do RT-qPCR na rotina hospitalar

adaptada de acordo com as diretrizes internacionais e nacionais para reduzir a propagação do novo coronavírus entre os pacientes com a doença e tratados em um serviço de cirurgia de cabeça e pescoço de um centro de oncologia referência no Brasil.

O gerenciamento do câncer de cabeça e pescoço foi significativamente afetado durante a pandemia da COVID-19, tanto devido a procedimentos de geração de aerossóis de alto risco quanto devido à capacidade limitada de assistência médica e recursos disponíveis (17). Notavelmente, os pacientes com câncer devem fazer visitas frequentes ao hospital, resultando em maior exposição e chance de desenvolver a COVID-19 do que a população em geral (18,19). Apesar desses fatores, o atraso no diagnóstico e no início do tratamento do câncer de cabeça e pescoço podem levar a um aumento na mortalidade, bem como no risco de recorrência (20). Assim, medidas para manter a rotina oncológica eram urgentes, especialmente no Brasil, onde a maioria dos casos de câncer de cabeça e pescoço é diagnosticada em estágios avançados (21).

Em nossa instituição, adaptamos os fluxos de trabalho de nosso serviço de cabeça e pescoço aos protocolos de triagem previamente existentes (22,23) para incluir aqueles pacientes que residem longe do centro oncológico e não podem estar no hospital para testar o SARS-CoV-2 antes da cirurgia, o que é um cenário comum para centros de oncologia no Brasil. Nossos resultados mostraram que o conjunto de medidas que implementamos foi eficaz na prevenção de desfechos desfavoráveis em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, pois tivemos apenas um paciente SARS-CoV-2 positivo que foi a óbito (1/99).

O uso do teste rápido pelo hospital ajudou na triagem dos pacientes para que o acesso ao serviço de cirurgia de cabeça e pescoço fosse facilitado e o tempo de espera fosse reduzido. No entanto, o teste rápido apresentou maior especificidade e baixa sensibilidade, ou seja, há possibilidade de que pacientes infectados com o SARS-CoV-2 não tenham sido detectados pelo teste. Isso ocorreu com os 8 pacientes que foram submetidos ao teste com resultado negativo, mas o SARS-CoV-2 ainda foi detectado por RT-qPCR, que é o padrão-ouro globalmente aceito para detecção deste vírus. Portanto, a inclusão do teste

de RT-qPCR ajudou no aumento da segurança dos profissionais de saúde e dos pacientes, uma vez que os pacientes que conseguiram realizar o RT-qPCR previamente e testaram positivo permaneceram em quarentena por pelo menos 15 dias antes da cirurgia.

Analisando o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2, comorbidades e estágio clínico do tumor no desfecho do câncer de cabeça e pescoço, não observamos diferença na sobrevida global quando consideramos o status de infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, pacientes com metástase em linfonodos regionais apresentaram pior sobrevida independentemente do status de infecção pelo SARS-CoV-2. A metástase em linfonodos regionais é um dos fatores de prognóstico mais importantes no câncer de cabeça e pescoço. No entanto, seu impacto no prognóstico de pacientes com câncer e pescoço com COVID-19 ainda não havia sido descrito anteriormente.

Já é conhecido que a sobrevida global dos pacientes com câncer infectados pelo SARS-CoV-2 é menor do que a daqueles não infectados (26,27). No entanto, para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço as evidências ainda são limitadas. Em um estudo de Venkatasai (17), a sobrevida livre de progressão de 1 ano e a sobrevida global pré-COVID-19 não foram diferentes daquelas na era da COVID-19, mas o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço não foi avaliado.

O presente estudo teve um período de acompanhamento de 20 meses e foi o primeiro a explorar o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 na sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Embora as preocupações sobre a fase inicial da pandemia tenham se concentrado nas complicações pós-operatórias causadas pela COVID-19, um estudo recentemente publicado pelo OnCovid mostrou que as sequelas da COVID-19 podem afetar adversamente a sobrevida a longo prazo de pacientes com câncer (28).

Nossos resultados indicam que pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço com uma ou mais comorbidades tiveram um pior prognóstico quando comparados àqueles sem comorbidades. No estudo de Hussain (29), os casos mais graves de indivíduos infectados com SARS-CoV-2 ocorreram em

idosos ou em pacientes com comorbidades, como doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, hipertensão e câncer. Esses achados foram consistentes com estudos anteriores (30,31). Quando comparados à população em geral, os pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentaram maior frequência de comorbidades, o que pode ser atribuído à idade avançada e exposição crônica a fatores de risco que também estão implicados na patogênese de várias doenças, como consumo de álcool e tabaco (32).

Este estudo tem algumas limitações, incluindo o curto tempo de acompanhamento para a análise de sobrevida (média de 20 meses), já que a duração média de acompanhamento para pacientes com câncer de cabeça e pescoço é de 5 anos. Mesmo assim, nosso estudo traz a descrição de medidas valiosas tomadas durante a pandemia de COVID-19 para garantir que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebessem tratamento adequado e para determinar o impacto da infecção por SARS-CoV-2 em seu prognóstico. Além disso, este estudo tem significado regional, uma vez que é o único estudo a descrever essas mudanças em um centro de atendimento oncológico no estado do Espírito Santo.

## **Conclusão**

As medidas implementadas neste estudo para identificação de pacientes infectados por SARS-CoV-2 auxiliou na seleção cirúrgica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia, mitigando os efeitos da pandemia de COVID-19 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e na equipe envolvida em seu tratamento. Nosso estudo indica que o SARS-CoV-2 não afetou a sobrevida global no grupo investigado, enquanto as comorbidades e metástases em linfonodos regionais foram associadas à redução na sobrevida global.

## **Agradecimentos**

Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES, número de concessão 2020-K31T3) e parcialmente apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), concessão 001. Agradecemos o Hospital Santa Rita de Cássia, a AF ECC e a equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia - AF ECC por apoiar o desenvolvimento desta pesquisa e o recrutamento dos pacientes. Agradecemos ao Laboratório Tommasi - Dr. Jorge Luiz Joaquim Terrão e ao Laboratório de Virologia e Gastroenterite Infecciosa da Universidade Federal do Espírito Santo pelo suporte técnico neste estudo.

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. World Health Organ. 2020;(March):6.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.doi: 10.1056/NEJMoa2002032 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Sharma A, Crosby DL. Special considerations for elderly patients with head and neck cancer during the COVID-19 pandemic. *Head Neck*. 2020;42(6):1147–9. doi:10.1002/hed.26216
4. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, Clayburgh D, Iyer NG, Jalisi S, et al. Safety Recommendations for Evaluation and Surgery of the Head and Neck during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2020;146(6):579–84. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0780
5. Kowalski LP, Sanabria A, Ridge JA, Ng WT, de Bree R, Rinaldo A, et al. COVID-19 pandemic: Effects and evidence-based recommendations for otolaryngology and head and neck surgery practice. *Head Neck*. 2020;42(6):1259–67. doi:10.1002/hed.26164
6. Topf MC, Shenson JA, Holsinger FC, Wald SH, Cianfichi LJ, Rosenthal EL, et al. Framework for prioritizing head and neck surgery during the COVID-19 pandemic. *Head Neck*. 2020;42(6):1159–67. doi:10.1002/hed.26184
7. Mehanna H, Gillison M, Lee AWM, von Zeidler S V., Porceddu S. Adapting Head and Neck Cancer Management in the Time of COVID-19. Vol. 107, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc.; 2020. p. 628–30.doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.017
8. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901.doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
9. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783. doi: 10.1158/2159-8290
10. Song K, Gong H, Xu B, Dong X, Li L, Hu W, et al. Association between recent oncologic treatment and mortality among patients with carcinoma who are

- hospitalized with COVID-19: A multicenter study. *Cancer*. 2020;1–12. doi: 10.1002/cncr.33240
11. CDC 2019–Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Revision 5, March 2020.
12. Huang SH, O’Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7).doi: 10.1007/s11864-017-0484-y
13. Ministério da saúde 2ª edição [Internet]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_nacional\\_operacionalizacao\\_vacinacao\\_covid19.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf)
14. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. World Health Organization: International Classification of Diseases for Oncology. 2000;240 pages. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2000/9241545348\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2000/9241545348_eng.pdf)
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344–9.
16. Dermody SM, Shuman AG. Psychosocial Implications of COVID-19 on Head and Neck Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(2):1062–8. doi: 10.3390/curroncol29020090
17. Venkatasai J, John C, Kondavetti SS, Appasamy M, Parasuraman L, Ambalathandi R, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Patterns of Care and Outcome of Head and Neck Cancer: Real-World Experience From a Tertiary Care Cancer Center in India. *JCO Glob Oncol*. 2022;(8):1–8.doi: 10.1200/GO.21.00339
18. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
19. Aboueshia M, Hussein MH, Attia AS, Swinford A, Miller P, Omar M, et al. Cancer and COVID-19: Analysis of patient outcomes. *Futur Oncol*. 2021;17(26):3499–510.doi: 10.2217/fon-2021-0121
20. Adham M, Anam K, Reksodiputro LA. Treatment prioritization and risk stratification of head and neck cancer during COVID-19 pandemic: A systematic

review. *Med J Malaysia*. 2022;77(1):53–9.

21. Nancy Chow KFD, Gierke R, Hall A, Michelle Hughes, Tamara Pilishvili, Matthew Ritchey, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2

22. Day AT, Sher DJ, Lee RC, Truelson JM, Myers LL, Sumer BD, et al. Head and neck oncology during the COVID-19 pandemic: Reconsidering traditional treatment paradigms in light of new surgical and other multilevel risks. *Oral Oncol* [Internet]. 2020;105(March):104684. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104684>

23. Chaves ALF, Castro AF, Marta GN, Junior GC, Ferris RL, Giglio RE, et al. Emergency changes in international guidelines on treatment for head and neck cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Oral Oncol*. 2020 Aug;107:104734. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104734. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32353793; PMCID: PMC7180373

24. Dutta D, Naiyer S, Mansuri S, Soni N, Singh V, Bhat KH, et al. COVID-19 Diagnosis: A Comprehensive Review of the RT-qPCR Method for Detection of SARS-CoV-2. *Diagnostics*. 2022;12(6):1–18. doi: 0.3390/diagnostics12061503

25. Sano D, Yabuki K, Takahashi H, Arai Y, Chiba Y, Tanabe T, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2018;45(4):846–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.11.015>

26. Chai C, Feng X, Lu M, Li S, Chen K, Wang H, et al. One-year mortality and consequences of COVID-19 in cancer patients: A cohort study. *IUBMB Life*. 2021;73(10):1244–56. doi: 10.1002/iub.2536

27. Trifanescu OG, Gales L, Bacinschi X, Serbanescu L, Georgescu M, Sandu A, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Treatment and Oncologic Outcomes for Cancer Patients in Romania. *In Vivo (Brooklyn)*. 2022;36(2):934–41. doi: 10.21873/invivo.12783

28. Pinato DJ, Taberero J, Bower M, Scotti L, Patel M, Colomba E, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1669–80. doi:10.1016/



S1470-2045(21)00573-8

29. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
30. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(12):1833–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
31. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1–10. doi: 10.1002/rmv.2146
32. Schimansky S, Lang S, Beynon R, Penfold C, Davies A, Waylen A, et al. Association between comorbidity and survival in head and neck cancer: Results from Head and Neck 5000. *Head Neck*. 2019;41(4):1053–62. doi: 10.1002/hed.25543

#### **4. Considerações finais**

Este estudo se concentrou em analisar a sobrevida global dos pacientes acometidos pelo câncer de cabeça e pescoço durante a pandemia causada pelo novo coronavírus. Fatores como a infecção pelo SARS-CoV-2, estadiamento do câncer e presença de comorbidades foram estudados com o propósito de observar a influência desses fatores no prognóstico dos indivíduos com câncer de cabeça e pescoço.

As associações que apresentaram maior significância foram a presença de comorbidades e a presença de metástase linfonodal, notando-se que aqueles com doenças pré-existentes e metástase linfonodal demonstraram menor sobrevida global em 20 meses. Outras variáveis como a presença da infecção pelo SARS-CoV-2 e estadiamento do tumor não demonstraram influenciar o desfecho clínico no grupo analisado.

Algumas circunstâncias que podem ter influenciado os resultados foram o reduzido tempo de acompanhamento desses pacientes, tamanho da amostra e

reduzido número de pacientes com resultado positivo para infecção pelo sars-CoV-2 pela técnica de RT-qPCR. Contudo, apesar das limitações, o presente estudo foi o primeiro a explorar o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 na sobrevida de 20 meses de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

## 5. Referências bibliográficas

DA SILVA, Fernanda Alessandra et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, 31 mar. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.455>>. Acesso em: 24 nov. 2020.

**Estimativa 2023 - Apresentação | INCA - Instituto Nacional de Câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa>>. Acesso em: 01 dez 2022.

GUO, Yan Rong et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2020.

Kamal M, Baudo M, Shmushkevich S, Geng Y, Hanna E, Goepfert RP, Lewis CM, Rahouma M. COVID-19 infection and its consequences among surgical oncology patients: A systematic analysis, meta-analysis and meta-regression. *J Surg Oncol.* 2022 Apr;125(5):813-823. doi: 10.1002/jso.26787. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35014703; PMCID: PMC9015254.

LINDEMANN, A. et al. Targeting the DNA Damage Response in OSCC with TP53 Mutations. **Journal of Dental Research**, v. 97, n. 6, p. 635–644, 2018.

LUNSKI, Michael J. et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. **Cancer**, p. 1–9, 2020.

Mehanna H, et al. Adapting Head and Neck Cancer Management in the Time of COVID-19. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Jul 15;107(4):628-630. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.017. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32589989; PMCID: PMC7165274.

SONG, Kehan et al. Association between recent oncologic treatment and mortality among patients with carcinoma who are hospitalized with COVID-19: A multicenter study. **Cancer**, p. 1–12, 2020.

## 6. Anexos e Apêndices

### Anexo 01 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa CCS/UFES

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ADAPTAÇÃO DO MANEJO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO EM TEMPOS DE COVID-19.

**Pesquisador:** Sandra Lúcia Ventorin von Zeidler

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 37152520.0.1001.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.251.850

##### Apresentação do Projeto:

A revisão seguirá a recomendação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Dois revisores independentes realizarão a busca por estudos elegíveis nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE e The Cochrane Library. Serão incluídos artigos publicados em inglês, no período de janeiro a junho de 2020, utilizando os descritores MeSH e DeCS, relacionados a câncer de cabeça e pescoço, COVID-19 e terapia anticâncer. Após consenso e registro do índice Kappa, os revisores avaliarão os resumos dos artigos selecionados. Após nova etapa de seleção, os textos completos serão avaliados seguindo o checklist do PRISMA, concluindo a análise. O delineamento destes protocolos será orientado por diretrizes de natureza técnica e organizacional fundamentadas em estudos validados pelas evidências científicas, conforme descrito previamente, e envolverão a incorporação de novas tecnologias de quantificação do SARS-CoV-2 (RT-PCR) e sorologia para detecção de anticorpos, desenvolvida na Alemanha, descritas em seguida. O protocolo clínico visa normatizar as condutas frente aos exames pré-tratamento, além de discutir possíveis mudanças na abordagem terapêutica, usando como critérios a exposição do paciente ao novo coronavírus. Estas análises serão fundamentais para entender a influência da COVID-19 na evolução do paciente com câncer frente ao tratamento, bem como trará segurança para as equipes multiprofissionais. O protocolo de organização dos serviços terá como finalidade normatizar as ações de enfrentamento dos problemas causados pela Pandemia da COVID-19 na assistência e na gestão dos serviços da equipe multiprofissional, responsável pelo

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**UF:** ES

**Telefone:** (27)3335-7211

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.040-091

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.251.850

tratamentodos pacientes com câncer de cabeça e pescoço dos referidos centros, e visam restabelecer as consultas adaptando sua frequência e modalidade(presencial ou teleconsulta).Para elaboração destes protocolos, os resultados da revisão sistemática e dos exames de detecção do novocoronavirus, serão discutidos pela equipe que avaliará os problemas, planejará e decidirá as melhores condutas a serem implementadas noambiente ambulatorial e hospitalar, de acordo com suas especificidades, com foco na padronizacao das condutas clinicas. Espécimes de swabserão obtidos no diagnóstico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Em cada coleta, serão obtidos três swabs, sendo dois das narinas eum da orofaringe, que serão acondicionados em um mesmo tubo. Para detecção de anticorpos para SARS-CoV-2 no grupo de contatosassintomáticos, serão obtidos 5 ml de sangue periférico em anticoagulante por venopunção ou 100 L de soro disponibilizado pelos laboratórios deanálises clínicas dos referidos hospitais. Os swabs serão acondicionados em meio de transporte a 4°C e transportados para o laboratório com até 4hda coleta, onde serão armazenados a 2-8°C, por até 72 horas ou em freezer -80°C (tempo indeterminado). Aliquotas de soro serão acondicionadasa -20°C. O RNA viral será extraído com Viral RNA Purification Kit (QIAamp, Qiagen), seguindo as recomendações do fabricante. A detecção viralserá realizada por meio do kit para PCR em tempo real, contendo primers para regiões da nucleoproteína viral (N1/N2), sondas de hidrólise econtrole interno de reação, conforme recomendações do fabricante. O ensaio quantitativo de RT-qPCR será realizado utilizando o SuperScript™ IIIPlatinum® One-Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen), e um plasmídeo contendo gene da nucleoproteína viral como inserto será usado paraconstrução da curva de quantificação viral. Será utilizado o NTC (no template control) como controle positivo de reação. A carga viral de SARS-CoV-2 das amostras será determinada em relação com a curva padrão. As reações ocorrerão em sistemas de PCR em tempo real (AppliedBiosystems™). A dosagem de anticorpos séricos será realizada pela técnica de imunoensaio enzimático (ELISA) em microplacas contendoantígenos de SARS-CoV-2 fornecidos pelo German Cancer Research Center

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Elaborar um protocolo adaptado para manejo do cancer de cabeca e pescoco em tempos de COVID-19, tendo como base as orientacoes das organizações internacionais e os resultados dos testes de carga viral e sorologia, que seja adaptado a realidade da estrutura de atendimento oncologico do Sistema Unico de Saude (SUS) no Espirito Santo, visando restabelecer o atendimento oncológico de forma segura e eficiente, tanto para os pacientes quanto para a equipe multiprofissional.

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.251.850

**Objetivo Secundário:**

- Avaliar a carga viral e o perfil sorológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e da equipe multiprofissional envolvida no atendimento;
- Adotar medidas de triagem para atendimento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com base na carga viral e sorologia, com a finalidade de minimizar o risco de complicações durante o tratamento e aumentar a segurança da equipe multiprofissional;
- Realizar revisão sistemática dos protocolos de tratamento do câncer de cabeça e pescoço adotados durante a pandemia da COVID-19, publicados pelas organizações nacionais e internacionais, com base nas experiências prévias dos serviços de oncologia;
- Elaborar protocolo de organização dos serviços da equipe multiprofissional, levando em consideração a revisão sistemática realizada aliada à análise de carga viral e sorologia para SARS-CoV-2;
- Elaborar protocolo clínico para manejo integral dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, abordando as modalidades de tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, bem como os tratamentos multimodais;
- Verificar a relação entre a carga viral e a resposta ao tratamento e desfecho clínico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Durante a participação neste projeto de pesquisa os participantes estarão sujeitos à riscos mínimos. Mediante autorização firmada pelo TCLE, os participantes consentirão que sejam obtidas informações clínicas e acesso a dados clínico-patológicos presentes nos prontuários. Para garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados da pesquisa, o acesso aos participantes e aos dados obtidos será permitido e realizado apenas por equipe devidamente treinada a fim de assegurar o sigilo de dados pessoais. Ao longo da pesquisa algumas coletas de sangue estão previstas e os riscos decorrentes desse procedimento são mínimos, mas podem ser percebidos um possível desconforto, inchaço e hematoma local. Desconforto também poderá ser referido durante a coleta do swab nasal e de orofaringe. Para garantir que os riscos inerentes à coleta de sangue e amostras nasais e de orofaringe sejam minimizados, as coletas serão realizadas por profissionais adequadamente treinados. Além disso, os participantes da pesquisa serão orientados previamente sobre os riscos e seu manejo. Os profissionais da saúde que participarão do estudo estarão expostos ao risco de contágio proveniente da exposição ocupacional no exercício de suas funções como membros da equipe multiprofissional que atuam diretamente com pacientes COVID-19 ou

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITÓRIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.251.850

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo  | Postagem               | Autor                                | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto  | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1621224.pdf                                      | 31/08/2020<br>13:56:46 |                                      | Aceito   |
| Folha de Rosto  | Folha_de_Rosto.pdf   | 31/08/2020<br>13:56:10 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                             | Projeto_Detalhado.pdf  | 28/08/2020<br>15:42:20 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | TCLE_PROFSSIONAIS.pdf  | 28/08/2020<br>15:32:33 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | TCLE_CASOS.pdf   | 28/08/2020<br>15:32:20 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Orçamento   | Orcamento.pdf  | 28/08/2020<br>15:32:03 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Declaração do Patrocinador  | Termo_de_Outorga_304_2020_Sandra_Lucia_Ventorin_Von_Zeidler.pdf                    | 28/08/2020<br>15:31:48 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Regulamentacao_de_Biorrepositorio.pdf  | 28/08/2020<br>15:31:25 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | EXTRATO_DA_ATA_5a_ORDINARIA_03_07_2020_Webconferencia_Biorrepositorio_Assinado.pdf | 28/08/2020<br>15:30:43 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                            | Carta_de_Anuencia_HUCAM.pdf  | 28/08/2020<br>15:30:18 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                            | Carta_de_Anuencia_HSRC.pdf   | 28/08/2020<br>15:30:05 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von Zeidler | Aceito   |
| Cronograma  | Cronograma.pdf   | 28/08/2020<br>15:29:19 | Sandra Lúcia<br>Ventorin von         | Aceito   |

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.251.850

|            |                |                        |         |        |
|------------|----------------|------------------------|---------|--------|
| Cronograma | Cronograma.pdf | 28/08/2020<br>15:29:19 | Zeidler | Aceito |
|------------|----------------|------------------------|---------|--------|

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 01 de Setembro de 2020

**Assinado por:**

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468

**Bairro:** S/N

**CEP:** 29.040-091

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7211

**E-mail:** cep.ufes@hotmail.com



## Anexo 02 – TCLE

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Código de Inclusão:  

---

O(a)Sr.(a).....  
foi convidado(a) a participar da pesquisa intitulada **“ASPECTOS CLÍNICOS E DESFECHO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO NA ERA DO COVID-19”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Sandra Ventorin von Zeidler e Giuliano Lozer Bruneli

**INTRODUÇÃO**

Você está sendo convidado a participar de um estudo para investigar como ocorre a disseminação do novo coronavírus nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e os efeitos da pandemia da COVID-19 no tratamento oncológico. O estudo está sendo conduzido pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e pelo Hospital Santa Rita de Cássia. Sua participação neste estudo é voluntária e você pode se recusar a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento.

**JUSTIFICATIVA**

Desde o início do aparecimento dos primeiros casos da ainda desconhecida COVID-19 em 2019 na China e mais intensamente em todo o mundo a partir da declaração da Pandemia pela OMS em março de 2020, muitas pesquisas têm sido realizadas buscando investigar qual a relação e as possíveis interferências da COVID-19 em pacientes com diversos tipos de cânceres submetidos a diferentes modalidades de tratamento para a doença sejam elas cirurgia, quimioterapia ou radioterapia.

Mesmo com tantas pesquisas, ainda pouco se sabe a respeito da associação entre tratamento oncológico recente e mortalidade em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com COVID-19.

Além disso, os pacientes oncológicos são mais vulneráveis à infecção devido ao tratamento do câncer, além de apresentarem maior risco de complicações respiratórias graves que levam à internação em unidade de terapia intensiva ou morte, quando comparados a indivíduos sem câncer. Por isso, esta pesquisa é importante para conseguirmos compreender como ocorre a evolução do câncer em pacientes que tiveram a COVID-19.

## **OBJETIVOS**

O objetivo geral desse estudo é compreender a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço expostos ao novo Coronavírus.

## **PROCEDIMENTOS**

Para avaliar se você está com o novo coronavírus, você será convidado a autorizar a coleta de secreção do nariz e da garganta. Para isso, usaremos dois cotonetes longos, um para passar por poucos segundos nas duas narinas e outro na garganta. Isso pode incomodar um pouquinho.

Todas as amostras obtidas serão armazenadas no Biorrepositório do Laboratório de Patologia Molecular do Departamento de Patologia da UFES. Quando for necessário fazer o descarte, o mesmo será feito de acordo com as disposições das leis e normas vigentes.

## **DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS**

Durante sua participação nesta pesquisa, o desconforto e riscos potenciais são mínimos. É possível prever um pequeno desconforto e também incômodo durante a coleta das amostras do nariz e garganta, com a introdução do cotonete. Contudo, uma vez que a equipe de pesquisa é qualificada e treinada para esse tipo de atividade, qualquer situação de desconforto será minimizada.

Estes procedimentos serão conduzidos pela equipe de pesquisadores treinados, mediante autorização do participante. É improvável que ocorram danos físicos a partir dessa coleta. Se estes danos ocorrerem, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital.

## **BENEFÍCIOS POTENCIAIS**

O benefício direto a você que aceitou participar da pesquisa é saber se está infectado pelo novo coronavírus no momento da consulta ou se já foi exposto ao vírus. Como benefício indireto, esta pesquisa pode contribuir para o conhecimento sobre a disseminação do novo coronavírus e contribuir para evitar a disseminação do vírus. Sua participação é muito importante para esta pesquisa

## **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA**

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados por você e pela equipe médica que te assistiu para orientar sobre a necessidade ou não de adotar medidas de isolamento e assim evitar a disseminação do novo coronavírus. O(A) Sr.(a) terá direito

à assistência, inclusive acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ou à interrupção da pesquisa, além de assistência imediata e integral gratuita por quaisquer danos decorrentes da pesquisa.

### **GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO E INDENIZAÇÃO**

Não há qualquer valor econômico, a receber ou a pagar, pela sua participação nesta pesquisa e não haverá gastos extras para sua participação no estudo e, portanto, não haverá ressarcimento para a mesma. É garantida indenização mediante eventuais danos decorrentes da pesquisa, desde que comprovados por meio de decisão judicial ou extrajudicial, de acordo com o item IV.4.c da Res. CNS 466/12.

### **GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE**

As informações relativas à sua participação no estudo serão mantidas confidenciais e serão usadas apenas para fins científicos. Somente membros da equipe de pesquisa terão acesso às suas respostas e aos resultados de testes. Seu empregador (patrão) não terá acesso a quaisquer resultados ou informações que você nos fornecer. As amostras biológicas não serão etiquetadas com o seu nome, assim como sua identificação não será utilizada em nenhum relatório ou divulgada por outros meios.

### **DIREITO A SE RETIRAR DO ESTUDO**

O(A) Sr.(a) não é obrigado(a) a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento, sem que haja penalidades ou prejuízos. Caso decida retirar seu consentimento, o(a) Sr.(a) não mais será contatado(a) pelos pesquisadores. Se você inicialmente decidir dar seu consentimento para o armazenamento das amostras biológicas para pesquisas futuras, mas depois mudar de ideia e enviar notificação por escrito para o coordenador da pesquisa, todos os remanescentes das suas amostras biológicas serão então destruídos.

### **ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS**

Em caso de dúvidas ou para relatar algum problema, o(a) Sr.(a) pode contatar a pesquisadora Profa. Sandra Ventorin von Zeidler, no telefone (27) 3335-7299, ou endereço Departamento de Patologia, UFES, situado à Av. Marechal Campos, nº 1468, Maruípe, Vitória, ES.

O(A) Sr.(a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES) através do telefone (27) 3335-7211, e-mail cep.ufes@hotmail.com ou correio: Comitê

de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Prédio Administrativo do CCS, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil. O CEP/CCS/UFES tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira, das 8h às 14h.

Declaro que fui verbalmente esclarecido sobre o presente documento e entendi todos os termos acima expostos e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

**Para ser assinado e datado pelo PARTICIPANTE da pesquisa:**

---

Nome do participante da pesquisa por extenso (LETRAS MAIÚSCULAS)

---

|      |  |
|------|--|
| Data | Assinatura do participante da pesquisa |
|------|--|

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa “**ASPECTOS CLÍNICOS E DESFECHO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO NA ERA DO COVID-19**”, eu, Sandra Ventorin von Zeidler, declaro ter cumprido as exigências da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

**Para ser assinado e datado pelo PESQUISADOR RESPONSÁVEL pela pesquisa:**

---

Nome do pesquisador responsável por extenso (LETRAS MAIÚSCULAS)

---

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| Data | Assinatura do pesquisador responsável |
|------|---------------------------------------|

## Anexo 03 – Normas do periódico Brazilian Journal Medical and biological research

### Formato de texto

O texto de um manuscrito só pode ser aceito como um arquivo do Microsoft Word criado com o MS Word como um documento “doc” “docx” ou “rtf”.

Utilizar preferencialmente fonte Arial tamanho 11, incluindo página de título, resumo, texto, agradecimentos, referências, legendas das figuras e tabelas. Cada página deve conter o número da página no canto superior direito, começando com a página de título como página 1.

Relate as medições em Systeme Internacional, SI (<http://physics.nist.gov/cuu/Units>) e unidades padrão, quando aplicável.

Não use abreviações no título e limite seu uso no resumo e no texto.

A extensão do manuscrito e o número de tabelas e figuras devem ser mínimos. Certifique-se de que todas as referências sejam citadas no texto, listadas e numeradas para que apareçam no texto.

Nomes genéricos devem ser usados para todos os medicamentos. Os instrumentos podem ser referidos pelo nome proprietário; o nome e o país ou endereço eletrônico do fabricante devem ser dados entre parênteses no texto.

Orientações sobre gramática, pontuação e redação científica podem ser encontradas nas seguintes fontes:

Estilo e Formato Científico: O Manual CSE para Autores, Editores e Editores. 8ª ed. Rockefeller University Press, Reston, 2006  
<http://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>

Estilo e Formato Médico. Huth EJ (Editor). ISI Press, Filadélfia, 1987, Comercializado por Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Escrever artigos científicos como um falante nativo de inglês: dez dicas para falantes de português. *Clínicas (São Paulo)*. março de 2014; 69(3): 153-157. doi: 10.6061/clinics/2014(03)01

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935133/>

O Brazilian Journal of Medical and Biological Research segue o formato de referência dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos, que podem ser encontrados no site da National Library of Medicine (<http://www.icmje.org/>).

O estilo de escrita deve ser conciso e acessível. Os editores farão sugestões de como conseguir isso, bem como sugestões de cortes ou acréscimos que poderiam ser feitos ao artigo para fortalecer o argumento. Nosso objetivo é tornar o processo editorial rigoroso e consistente, mas não intrusivo ou arrogante. Os autores são incentivados a usar sua própria voz e decidir a melhor forma de apresentar suas ideias, resultados e conclusões.

Embora encorajemos envios de todo o mundo, exigimos que os manuscritos sejam enviados em inglês americano. Como um passo para superar as barreiras linguísticas, encorajamos os autores a buscar a ajuda de serviços profissionais disponíveis no site ( <https://www.bjournal.org/service-and-information/> ).

notas de rodapé

As notas de rodapé do texto, se inevitáveis, devem ser numeradas consecutivamente em sobrescrito no manuscrito e escritas em página separada após o resumo.

Títulos no texto

Posicione todos os títulos nivelados com a margem esquerda.

Mantenha os títulos curtos (três ou quatro palavras).

Use apenas três tipos de títulos no texto. Indique claramente o tipo de nível de títulos usando as seguintes convenções tipográficas.

Primeiro nível : Somente a 1ª letra da 1ª palavra é maiúscula, fonte tamanho 11 , negrito .

Segundo nível : Somente a 1ª letra da 1ª palavra é maiúscula, fonte tamanho 9 , negrito .

Terceiro nível : Somente a 1ª letra da 1ª palavra é maiúscula, fonte tamanho 11, tipo itálico como início da primeira frase do parágrafo.

Abreviaturas

As abreviaturas devem ser reduzidas ao mínimo. Defina todas as abreviações no primeiro uso no resumo e no texto. Abreviaturas fora do padrão não devem ser usadas, a menos que apareçam pelo menos três vezes no texto.

Explique todas as abreviações no resumo, texto, legendas de figuras e tabelas quando elas aparecerem pela primeira vez . Mantenha o número mínimo de abreviações.

Não explique abreviações para unidades de medida [3 mL, não 3 mililitros (mL)] ou símbolos científicos padrão [Na, não sódio (Na)].

Abrevie nomes longos de substâncias químicas e termos para combinações terapêuticas. Nomes abreviados de testes e procedimentos que são mais conhecidos por suas abreviaturas do que pelo nome completo (teste VDRL, SMA-12).

Use abreviações em figuras e tabelas para economizar espaço, mas elas devem ser definidas na legenda .

Se o seu manuscrito citar  $\mu\text{m/mL}$  ,  $\mu\text{g/mL}$  ou  $\text{mg/mL}$ , a letra grega para micro ( $\mu$ ) deve ser usada e a letra “L” deve estar em caixa alta no texto e nas figuras.

Todos os detalhes de centrifugação, incluindo unidades g (não rpm), tempo e temperatura ( °C) devem ser citados na seção Material e Métodos.

#### Nomenclatura

O uso de nomenclatura padronizada em todos os campos da ciência e da medicina é um passo essencial para a integração e vinculação de informações científicas relatadas na literatura publicada. Reforçaremos o uso da nomenclatura correta e estabelecida sempre que possível:

Encorajamos fortemente o uso de unidades SI .

s por segundo

minuto por minuto

h por hora

l por litro

m para metro

kDa para massa em kilodaltons

5 mM em vez de  $5 \times 10^{-3} \text{ M}$  ou 0,005 M

Nomes de espécies (por exemplo, *Homo sapiens* ), genes, mutações, genótipos e alelos devem estar em itálico. Use o nome recomendado consultando o banco de dados de nomenclatura genética apropriado, por exemplo, HUGO para genes humanos. Às vezes é aconselhável indicar os sinônimos do gene na primeira vez que ele aparece no texto.

O nome internacional não proprietário recomendado (rINN) dos medicamentos deve ser fornecido.

## Categorias de Manuscrito

### Artigos de pesquisa

O trabalho completo deve indicar claramente seu objetivo ou hipótese; o desenho experimental e os métodos utilizados; as características essenciais de quaisquer intervenções; as principais medidas de resultados; os principais resultados do estudo; e uma discussão colocando os resultados no contexto da literatura publicada.