

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

KARINE GADIOLI DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOR E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO ANTES DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

VITÓRIA

2013

KARINE GADIOLI DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOR E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO ANTES DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nazaré Souza Bissoli

VITÓRIA

2013

Oliveira, Karine Gadioli 1984

Avaliação de biomarcadores inflamatórios, dor e qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço antes da terapia antineoplásica [Vitória] 2013. xiv 89p., 29,7 cm (UFES, M. Sc. Ciências Fisiológicas, 2013).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nazaré Souza Bissoli

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Sônia Alves Gouvea

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

1. Câncer de cabeça e pescoço 2. Dor 3. TNF α 4. PCR 5. Sintomas 6. Qualidade de vida

KARINE GADIOLI DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOR E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO ANTES DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em 17 de abril de 2013

Prof^a. Dr^a. Nazaré Souza Bissoli
Dept^o. Ciências Fisiológicas – UFES
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Sônia Alves Gouvea
Dept^o. Ciências Fisiológicas – UFES
Co-orientadora

Prof^a. Dr^a. Sandra Lucia Ventorin von Zeidler
Dept^o. Patologia – UFES

Prof^a. Dr^a. Denise Coutinho Endringer
Programa de Pós graduação em Ciências
Farmacêuticas – UVV

Prof^a. Dr^a. Ivanita Stefanon
Dept^o. Ciências Fisiológicas – UFES
Coordenadora do PPGCF – UFES

VITÓRIA

2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu Senhor Deus que me acompanha e abençoa em todas as horas me dando força e sabedoria para seguir em frente.

A Prof^a. Dr^a. Nazaré Souza Bissoli, que me recebeu carinhosamente e me deu a oportunidade de desenvolver este trabalho, sendo uma orientadora sempre presente, dedicada e solícita em qualquer situação, muito obrigada!!!

A Prof^a. Dr^a. Sônia Alves Gouvea, que além de ser a co-orientadora é uma pessoa extraordinária e amiga que me acompanhou e apoiou durante toda a execução desta pesquisa. Muito obrigada pela oportunidade de realizar este trabalho, pela amizade, ensinamentos, carinho e acima de tudo pela confiança depositada em mim.

A Prof^a. Dr^a. Sandra Lucia Venturin von Zeidler, pelos conselhos e ensinamentos sendo também muito presente e sempre disposta a tentar solucionar as várias dúvidas que surgiram durante a pesquisa.

A toda equipe médica e colaboradores do Hospital Santa Rita de Cássia que sempre trabalhou em conjunto e com muita dedicação aos pacientes e a Prof^a. Dr^a. Elenice Moreira Lemos por ter disponibilizado a dosagem da citocina.

Aos amigos do laboratório Izabela, Polyana, Pablo, Glauciene, Lara, Antonio pelo companherismo e, em especial a Aline por ter me ajudado nas dosagens. Meus sinceros agradecimentos, vocês são muito especiais.

A minha família e ao meu noivo pelo apoio, incentivo e por me agüentarem em todos os momentos, agradeço a Deus por vocês existirem na minha vida.

É com muita satisfação que expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram a realização deste trabalho possível, MUITO OBRIGADA por tudo!!!

“Olhar é uma coisa, ver o que se olha é outra, entender o que se vê é uma outra, aprender o que você entende é uma coisa a mais, mas agir sobre o que você aprende, é tudo que realmente importa.”

Winston Churchill

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER	15
1.2 CÂNCER E DOR	16
1.3 FISIOPATOLOGIA DA DOR.....	18
1.4 CITOCINAS, CÂNCER E NOCICEPÇÃO.....	21
1.5 FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF α).....	24
1.6 PROTEÍNA C REATIVA (PCR).....	25
1.7 DOR E QUALIDADE DE VIDA (QV).....	26
2. OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO GERAL.....	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
3.2 GRUPOS DE ESTUDO	29
3.3 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	31
3.3.1 Inventário Breve de Dor (BPI)	31
3.3.2 European Organization For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire “Core” 30-Items (EORTC QLQ-C30) versão 3.0	32
3.3.3 European Organization For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire Head And Neck Cancer Module (EORTC QLQ- H&N35)	35

3.4 DOSAGEM DA CITOCINA TNF α	36
3.5 DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA (PCR).....	38
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA	39
4.2 CONFIABILIDADE DOS QUESTIONÁRIOS	41
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS ESCALAS EORTC QLQ-C30 E QLQ-H&N35 COM O TAMANHO DO TUMOR E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE METÁSTASE EM LINFONODO.....	43
4.4 COMPARAÇÃO ENTRE AS ESCALAS EORTC QLQ-C30 E QLQ-H&N35 COM A INTENSIDADE DA DOR.....	46
4.5 COMPARAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DA DOR, LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR E ESTADIAMENTO.....	50
4.6 ANÁLISE ENTRE OS NÍVEIS DE TNF α E PCR COM A DOR.....	52
5. DISCUSSÃO.....	54
6. CONCLUSÃO.....	62
7. REFERÊNCIAS.....	63
8. ANEXOS.....	78
8.1 ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo.....	78
8.2 ANEXO 2: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	80
8.3 ANEXO 3: Questionário BPI.....	84
8.4 ANEXO 4: Questionário EORTC QLQ-C30.....	86
8.5 ANEXO 5: Questionário EORTC QLQ-H&N35.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sistema de estadiamento TNM.....	30
Tabela 2: Componentes das escalas e itens do EORTC QLQ-C30 versão 3.0...	34
Tabela 3: Componentes das escalas e itens do QLQ-H&N35.....	36
Tabela 4: Característica da amostra estudada (n=127).....	40
Tabela 5: Análise descritiva e confiabilidade do EORTC QLQ-C30 (n=127).....	41
Tabela 6: Análise descritiva e confiabilidade do EORTC QLQ-H&N35 (n=127)...	42
Tabela 7: Comparação entre as escalas EORTC QLQ-C30, tamanho do tumor e a presença ou ausência de metástase em linfonodo.....	44
Tabela 8: Comparação entre as escalas EORTC QLQ-H&N35, tamanho do tumor e a presença ou ausência de metástase em linfonodo.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Dor inflamatória.....	20
Figura 2: Papel das principais citocinas no microambiente do tumor.....	23
Figura 3: Média do escore das escalas do EORTC QLQ-C30 por intensidade da dor durante as últimas 24h (BPI-média da dor).....	47
Figura 4: Média do escore das escalas do EORTC QLQ-H&N35 por intensidade da dor durante as últimas 24h (BPI-média da dor).....	49
Figura 5: Comparação entre a intensidade da dor (BPI-média da dor) e localização do tumor.....	50
Figura 6: Comparação entre a intensidade da dor (BPI-média da dor) e estágio do tumor.....	51
Figura 7: Comparação das concentrações de TNF α entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem dor, com dor e controles.....	52
Figura 8: Comparação das concentrações de PCR entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem dor, com dor e controles.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs: antiinflamatórios não esteroidais

AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolapropionico

ATP: adenosina trifosfato

B1: receptor de bradicinina 1

B2: receptor de bradicinina 2

BPI: Inventário Breve de Dor

CCL2: proteína quimiotática de monócitos

CCR2: receptor da CCL2

EGF: fator de crescimento epidermóide

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-core 30

EP/IP: receptores prostanóides

ETAR: receptor de endotelina

IASP: International Association for the Study of Pain

IL-10: Interleucina-10

IL-13: Interleucina-13

IL-1 β : Interleucina-1beta

IL-2: Interleucina-2

IL-4: Interleucina-4

IL-6: Interleucina 6

IL-7: Interleucina-7

IL-8: Interleucina-8

INCA: Instituto Nacional do Câncer

INF γ : interferon gama

JNK1: janus quinase

kDa: kilo Dalton

MAPK p38: proteína quinase ativada por mitógeno p38

NF-kB: fator de transcrição nuclear kappa B

NGF: fator de crescimento neural

NK: células natural killers

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: proteína c reativa

PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas

PG: prostaglandinas

QLQ H&N-35: Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer Module

QV: qualidade de vida

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

TGF: fator transformador do crescimento

TGF β : fator transformador do crescimento beta

Th1: linfócitos T auxiliares 1

Th2: linfócitos T auxiliares 2

TNF α : fator de necrose tumoral alfa

TNFR1: receptor de TNF α 1

TNFR2: receptor de TNF α 2

TrkA: receptor tirosina quinase

TRPA1: receptor transiente de membrana A1

TRPV1: receptor transiente de membrana V1

TRPV4: receptor transiente de membrana V4

TTX: tetrodotoxina

RESUMO

A dor é um sintoma comum em pacientes com câncer, inclusive aqueles com câncer de cabeça e pescoço, e pode afetar funções físicas, estados emocionais e a qualidade de vida dos pacientes (QV). O câncer de cabeça e pescoço é o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo, representando cerca de 6% dos casos de câncer. Sendo assim, o objetivo do nosso estudo foi avaliar o impacto da dor na QV dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e a relação entre a dor, a citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) e proteína C reativa (PCR). Foram incluídos 127 pacientes com diagnóstico confirmado por exame histopatológico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que não tinham iniciado nenhum tratamento antineoplásico. E ainda, dados clínico-epidemiológicos como estadiamento e localização do tumor, história do consumo de álcool e uso do tabaco, além das variáveis gênero e idade. A dor foi avaliada pelo Inventário Breve de Dor (BPI), e a qualidade de vida pelos questionários da European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-core 30 (EORTC QLQ-C30) e o The Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer Module (QLQ H&N-35). O questionário EORTC QLQ-C30 mostrou que os pacientes em estádios iniciais do tumor tiveram melhores escores nas escalas de funcionamento e, ao contrário, os pacientes em estádios avançados do tumor mostraram grandes prejuízos nas escalas de sintomas. No questionário QLQ-H&N35 os pacientes em estádios avançados tiveram grande prejuízo na escala de sintomas. O grupo de pacientes com dor moderada a intensa mostrou grande prejuízo na escala de sintomas. O nível de $TNF\alpha$ (pg/mL) nos pacientes com dor ($12,85 \pm 1,7$) foi maior quando comparado ao grupo sem dor ($11,53 \pm 2,3$) ($p < 0,05$) e controle ($11,1 \pm 1,4$) ($p < 0,05$). O nível de PCR (mg/L) nos pacientes com dor ($11,25 \pm 8,3$) também mostrou-se maior do que no grupo de pacientes sem dor ($6,93 \pm 3,6$) ($p < 0,01$) e controle ($4,77 \pm 2,2$) ($p < 0,05$). Esses biomarcadores podem ter grande importância na dor dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço podendo futuramente serem alvos para novos fármacos e resultar em melhora do manejo da dor e da QV desses pacientes.

Palavras-Chave: Câncer de cabeça e pescoço, dor, $TNF\alpha$, PCR, sintomas, qualidade de vida.

ABSTRACT

The pain is a common symptom in patients with cancer, including those with head and neck cancer (HNC). This pain can affect physical functions, emotional states, and patients' quality of life (QoL). The HNC is the 6th most common cancer worldwide, accounting for approximately 6% of cancer cases. Therefore, the purpose of this study was to assess the pain and its impact on the QoL of HNC patients and the relationship among pain, proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha (TNF α) and C - reactive protein (CRP). We interviewed 127 untreated patients with primary head and neck squamous cell carcinoma, and clinical data such as gender, age, tobacco and alcohol consumption, tumor location and tumor stage were obtained from medical records. The pain was measured using the item of "average pain" during the last 24 hours in the Brief Pain Inventory (BPI) questionnaire, and the QoL was assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) and the head and neck module (QLQ-H&N35). The EORTC QLQ-C30 scales revealed that the patients with a tumor in the early stages scored significantly higher in functioning scales. Conversely, the patients with advanced stage cancer scored significantly higher on the symptom scales. On the QLQ-H&N35 scales, the patients with advanced stage tumors had significantly higher scores on the symptom scales. The group of patients with moderate-severe pain indicated a greater impairment on the symptom scales. The TNF α serum (pg/mL) in patients with pain ($12,85 \pm 1,7$) was higher when compared to the no pain group ($11,53 \pm 2,3$) ($p < 0,05$) and the controls ($11,1 \pm 1,4$) ($p < 0,05$). The RCP serum (mg/L) in patients with pain ($11,25 \pm 8,3$) was also higher when compared to the no pain group ($6,93 \pm 3,6$) ($p < 0,01$) and the controls ($4,77 \pm 2,2$) ($p < 0,05$). These biomarkers may be of great importance in HNC pain and may be future targets for new drugs and result in a better pain management and QoL of these patients.

Key words: Head and neck cancer, pain, TNF α , RCP, symptoms, quality of life

1. INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer continua sendo uma das principais causas de morte no mundo e no Brasil e sempre foi considerado como um problema de países desenvolvidos e com grandes recursos financeiros. Entretanto, há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento com poucos e médios recursos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda (INCA, 2011).

Em todo o mundo, mais de 500.000 novos casos e 300.000 óbitos por câncer de cabeça e pescoço são estimados para ocorrer a cada ano. Este meio milhão de casos inclui 263.020 cânceres da cavidade oral, 136.622 cânceres de faringe e 150.677 cânceres da laringe. As taxas de incidência padronizadas são 3,9, 2,0 e 2,3 por 100.000 habitantes, respectivamente (Ferlay et al., 2010). O Espírito Santo ocupa a 9ª posição em todo o país em casos novos de câncer da cavidade oral e, segundo as estimativas, deverão acontecer 380 casos novos para o ano de 2012 e também para o ano de 2013 (INCA, 2011).

O câncer de cabeça e pescoço compreende um grupo de neoplasias que surgem na cavidade oral, faringe e laringe. É o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo, representando cerca de 6% dos casos de câncer. Cerca de 40% desse tipo de câncer ocorre na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe, sendo que em 90% dos casos o tipo histológico mais frequente é o carcinoma de células escamosas (Parkin, 2005; Dobrossy, 2005).

Evidências mostram que o risco desse tipo de câncer aumenta com a idade, sendo que a média é de 55 anos tendo o fumo e o álcool como fatores de risco

já bem estabelecidos (Gouvea et al., 2010; Hashibe et al., 2009; Dobrossy, 2005).

1.2 CÂNCER E DOR

A dor é um sintoma comum em pacientes com câncer, inclusive aqueles com câncer de cabeça e pescoço, e pode afetar funções físicas, estados emocionais e a qualidade de vida dos pacientes (Sato et al., 2011). Alguns estudos observaram que a presença e o aumento da intensidade da dor, junto com outros sintomas, estariam associados à baixa sobrevida, piora da qualidade de vida e da capacidade funcional (Bakitas, 2007; Hauser et al., 2006).

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP, 1986) a dor é “uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial, ou descrito nos termos de tal dano e é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a utilizar este termo a partir de suas experiências prévias”. Dor e nocicepção são diferentes, o termo nocicepção é usado para descrever o processo neural de codificação e processamento de estímulos nocivos e a dor é a percepção desse estímulo (Loeser & Treede, 2008).

No câncer de cabeça e pescoço a dor afeta as funções orais e é a queixa de cerca de 58% dos pacientes à espera do tratamento e de 30% dos pacientes em tratamento (Connelly & Schmidt, 2004; Epstein et al., 1999). Em uma meta-análise de 52 estudos que calculavam a prevalência da dor oncológica, o câncer de cabeça e pescoço obteve a maior prevalência da dor, superando o câncer ginecológico, gastrointestinal, do pulmão, de mama e genital (van den Beuken-van Everdingen et al., 2007).

A prevalência de dor aumenta com a progressão da doença e ocorre de forma moderada ou intensa em 30% dos pacientes com câncer recebendo tratamento e em 60% a 90% dos pacientes com câncer avançado. A dor sentida pelo paciente pode ter como causa o próprio câncer (ex: invasão óssea tumoral,

invasão tumoral visceral, invasão tumoral do sistema nervoso periférico, etc.) que ocorre em 46% a 92% dos casos; relacionada ao câncer (ex: espasmo muscular, escaras de decúbito, constipação intestinal, entre outras) que ocorre em 12% a 29%; associada ao tratamento antitumoral, de 5% a 20% (ex: pós-operatória, pós-quimioterapia ou pós-radioterapia) e; desordens concomitantes que ocorrem em 8% a 22% dos casos (INCA, 2001).

No Brasil, estima-se que 62% a 90% dos doentes com câncer apresentam algum tipo de dor e sua etiologia pode ser multifatorial, podendo ser relacionada ao tumor, ao tratamento ou à presença de morbidades associadas; em relação à fisiopatologia pode ser nociceptiva, neuropática ou mista e sua característica temporal, pode ser aguda ou crônica (Wilson et al., 2009).

A dor nociceptiva é a dor somática e visceral e ocorre diretamente por estimulação química ou física de terminações nervosas normais. É resultado de danos teciduais mais comuns e frequentes nas situações inflamatórias, traumáticas e invasivas, ou isquêmicas. A dor neuropática é resultado de alguma injúria a um nervo ou de função nervosa anormal em qualquer ponto ao longo das linhas de transmissão neuronal, dos tecidos mais periféricos ao Sistema Nervoso Central (SNC) (INCA, 2001). Já a dor mista, que é a mais comum na dor do câncer, é a associação de dor por nocicepção e dor neuropática (Schestatsky & Nascimento, 2009).

Evidências da literatura sugerem que a maioria dos pacientes podem obter alívio satisfatório da dor relacionada ao câncer, desde que a mesma seja avaliada e tratada adequadamente. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 70% a 90% dos pacientes possam obter bom alívio da dor do câncer com protocolos simples de administração oral de analgésicos, reservando os tratamentos mais complexos para os pacientes em que esse tratamento inicial não tenha sido efetivo (Anderson, 2007; Zech et al., 1995).

A OMS desenvolveu uma escada analgésica de três degraus para guiar o uso sequencial de drogas, no tratamento da dor no câncer. Para pacientes com dor leve a moderada, o primeiro degrau é usar droga não opiácea (paracetamol ou

antiinflamatórios não esteroidais - AINEs), com adição de uma droga adjuvante, conforme a necessidade. Se a droga não opiácea, dada na dose e frequência recomendada não alivia a dor, passa-se para o segundo degrau, onde se adiciona um opiáceo fraco (ex: tramadol). Se a combinação de opiáceo fraco com o não opiáceo também não for efetiva no alívio da dor, substitui-se o opiáceo fraco por um forte (ex: Morfina) (INCA, 2001). O manejo da dor é melhorado quando há a participação de uma equipe multidisciplinar como enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais entre outros (von Gunten, 2011).

1.3 FISIOPATOLOGIA DA DOR

O primeiro passo na sequência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo doloroso é a transformação dos estímulos ambientais químicos (ácidos, prostaglandinas, capsaicina, bradicinina), mecânicos (pressão, vibração) e ou térmicos (calor, frio, aquecimento) em potenciais de ação nos aferentes primários do sistema nervoso periférico (SNP) e que são transferidos para o SNC. O processo de transdução das informações dolorosas, assim como na dor oncológica, ocorre via receptores nociceptivos representados pelas terminações nervosas livres das fibras aferentes, especialmente amielínicas do grupo C ou mielinizadas finas do tipo A-delta (A δ) que levam o estímulo nocivo da periferia (ex. pele, músculos, articulações, vísceras, etc.) para o corno posterior da raiz dorsal da medula e para o cérebro (Schaible & Richter, 2004). A sensibilização dos nociceptores é classificada em duas categorias: a alodinia que é uma resposta dolorosa a um estímulo que antes não era doloroso e a hiperalgesia é uma resposta dolorosa aumentada a um estímulo previamente doloroso (IASP, 1986).

Os nociceptores relacionados às fibras A δ reagem à estimulação mecânica e térmica; nociceptores polimodais presentes nas fibras C, que representam 80% a 90%, reagem às estimulações térmica, mecânica e química. Canais iônicos, especialmente de Na⁺ dependentes de ATP (adenosina trifosfato) ou canais de Ca⁺⁺ estão presentes praticamente em todos os neurônios do SNP, principalmente, nos aferentes nociceptivos. Os nociceptores polimodais não

apresentam atividade espontânea a não ser que se tornem sensibilizados pelos mediadores da inflamação (Basbaum et al., 2009)

Quando ocorre lesão tecidual, inflamação ou lesão nervosa, os nociceptores são sensibilizados e geram dor persistente e tornam-se mais reativos a determinados estímulos ou sofrem redução de seu limiar de ativação. A sensibilização dos nociceptores depende da ação de substâncias químicas, denominadas substâncias algogênicas, liberadas no ambiente tecidual do interior dos mastócitos e de outros leucócitos, plaquetas, vasos sanguíneos, células traumatizadas ou daquelas que participam da reparação tecidual (fibroblastos, células de Schwann, capilares) que sensibilizam ou excitam esses nociceptores (Rocha et al., 2007; Marchand et al., 2005).

Nos pacientes com câncer, além da lesão, o próprio estroma tumoral, que inclui células tumorais e do sistema imunológico, tais como macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, secretam mediadores capazes de sensibilizar ou ativar diretamente o neurônio aferente sensorial. Dentre estes mediadores estão as prostaglandinas (PG), a bradicinina, a endotelina, as citocinas interleucina 1beta (IL-1 β), IL-6, IL-18 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), e os fatores de crescimento epidérmico (EGF), transformador do crescimento (TGF), de crescimento neural (NGF) e de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Alguns desses mediadores podem estimular os receptores presentes na superfície dos nociceptores, incluindo receptores de prostaglandinas (EP), bradicinina (B1 e B2), receptor de endotelina (ETAR), receptores tirosina quinase (TrkA, que são ativados pelo NGF), membros da família dos receptores transientes de membrana (TRPV1, TRPA1 e TRPV4) (Schmidt et al., 2010; Yan et al., 2006; Mantyh, 2006; Marchand et al., 2005)(Figura 1).

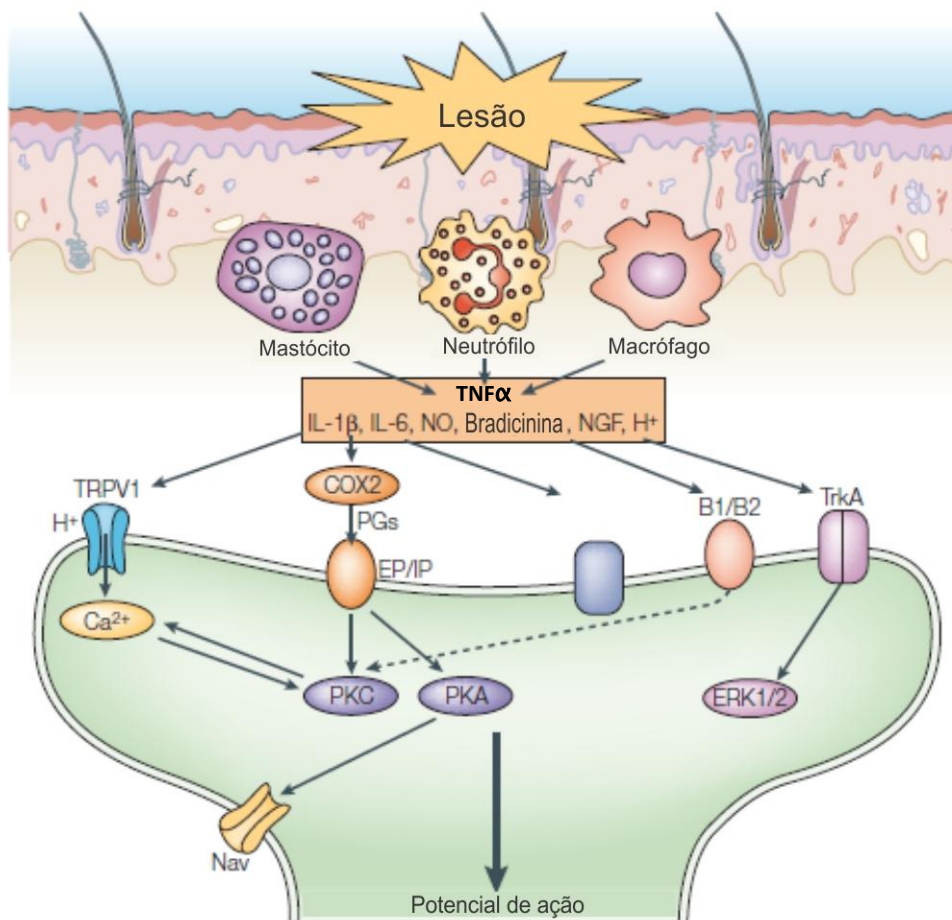


Figura 1: Dor inflamatória. Após a lesão do tecido mastócitos, macrófagos e algumas células do sistema imunológico, como neutrófilos, são ativados e recrutados. Vários mediadores imunológicos são liberados ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , óxido nítrico, bradicidina, NGF e prótons) e exercem seus efeitos algícos, agindo diretamente sobre os nociceptores ou indiretamente por meio da liberação de outros mediadores, principalmente os prostanóides. Há um conhecimento cada vez maior de cascatas intracelulares que são ativadas nos nociceptores por esses mediadores, o que ativa ou sensibiliza esses neurônios. COX2, ciclooxigenase 2; B1/B2, receptor da bradicidina; EP / IP, receptor prostanóide; ERK 1/2, quinase regulada por sinal extracelular 1/2; Nav, canal de sódio ativado por voltagem; PGs, prostaglandinas; PKA/PKC, proteína-quinase A/C; TrkA, receptor de tirosina quinase A; TRPV1, receptor transiente de membrana; NGF, fator de crescimento neural. (Modificado de Marchand et al., 2005)

Esses mediadores aumentam a sensibilidade dos nociceptores pelo influxo de íons cálcio para o nociceptor. Além disso, os neurotransmissores também se ligam a receptores pós-sinápticos que estimulam um aumento na permeabilidade de sódio e de potássio resultando na despolarização. Isso faz com que o limiar pós-sináptico seja alcançado mais facilmente, tornando-o mais fácil de transmitir um impulso quando o neurotransmissor é liberado a

partir de terminações nervosas pré-sinápticas. Uma consequência adicional é o recrutamento e ativação dos nociceptores que anteriormente eram silenciosos e, assim a pessoa sente mais dor (von Gunten, 2011).

Como existem mecanismos de indução da dor também existem mecanismos de inibição que são tanto centrais como periféricos. Os mecanismos centrais envolvem neurotransmissores como os peptídeos opióides, a noradrenalina, a serotonina e seus receptores. O mecanismo periférico, no local da lesão ou inflamação, a inibição da dor é produzida pelas citocinas anti-inflamatórias (Vale et al., 2003) e pela interação entre opióides-derivados de leucócitos e terminações nervosas periféricas que contêm receptores opióides (Machelska, 2007).

1.4 CITOCINAS, CÂNCER E NOCICEPÇÃO

As citocinas são glicoproteínas extracelulares, de peso molecular entre 8-15 kDa, produzidas por diversos tipos de célula no local da lesão e por células do sistema imunológico. As citocinas atuam especialmente por mecanismos parácrino (em células vizinhas) e autócrino (nas próprias células produtoras) e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia (Sommer & White, 2010; Zhang & An, 2007; Lin et al., 2000). Elas são formadas, com frequência, em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas e, ainda, para exercerem seus efeitos biológicos se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica influenciando a atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência da célula imunológica. Algumas citocinas podem ter ações pró- (Th1-linfócitos T auxiliares 1) ou anti-inflamatórias (Th2-linfócitos T auxiliares 2), de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1 β , 2, 6, 7, INF γ (interferon gama) e TNF α e as anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13, TGF β (fator transformador do crescimento β) (Oliveira et al., 2011; Zhang & An, 2007; Curfs et al., 1997).

Estudos clínicos e epidemiológicos sugerem uma associação entre inflamação crônica local e alguns tipos de câncer (Mantovani et al., 2008), inclusive o câncer de cabeça e pescoço (Pries et al., 2006). Assim, no microambiente do tumor existem citocinas e outros mediadores inflamatórios que influenciam a imunossupressão, crescimento de células cancerígenas, remodelamento e angiogênese, como representado na figura 2 (Seruga et al., 2008). Essas células imunológicas e cancerígenas, presentes ao redor do tumor, produzem e secretam mediadores que ativam e sensibilizam os nociceptores aferentes primários produzindo dor (Schmidt et al., 2010). Desse modo, acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias que participam do processo doloroso podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais (micróglia e astrócitos), tanto no sistema nervoso periférico quanto no central. Essas citocinas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, com eventual hiperexcitabilidade crônica, alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais nócicos e exacerbação dos processos de dor. Esses efeitos são causados diretamente pelas citocinas ou por mediadores formados sob seu controle tais como prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas (Miller et al., 2009; Obata et al., 2006; Watkins & Maier, 2002).

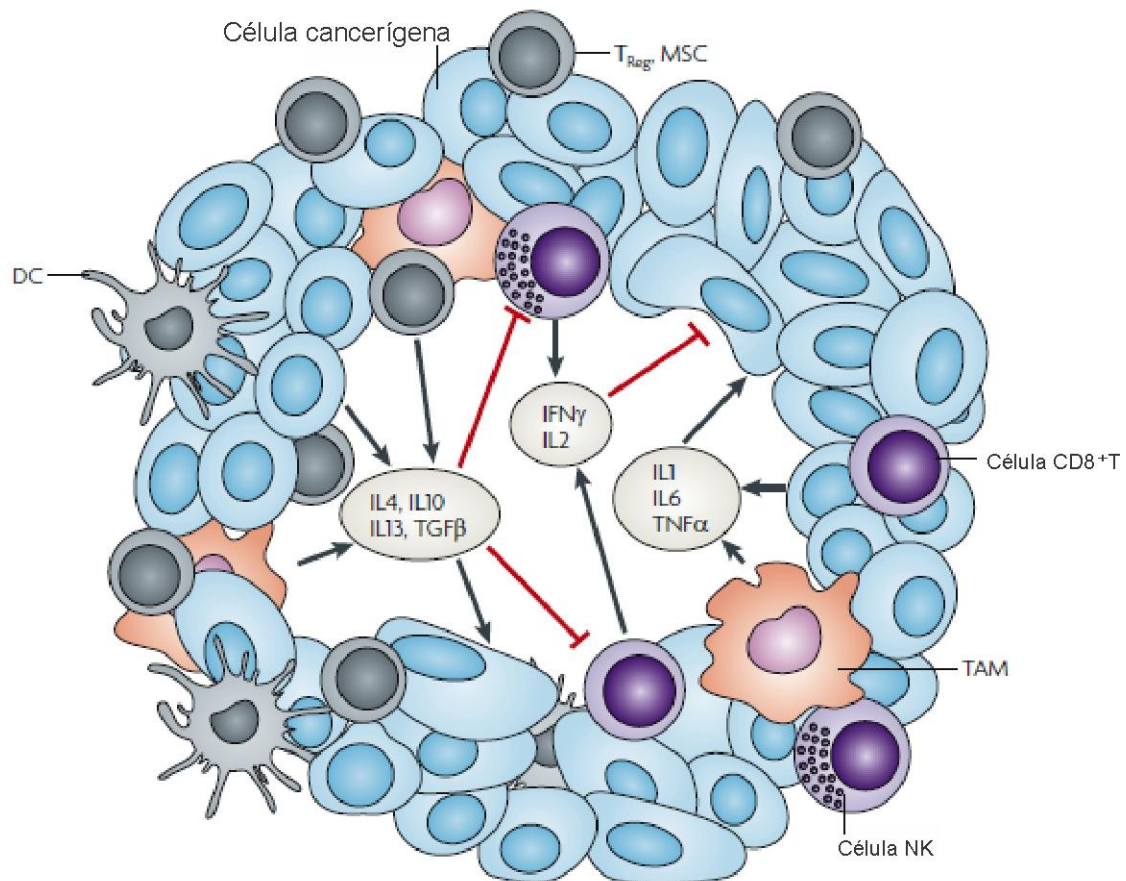


Figura 2: Papel das principais citocinas no microambiente do tumor. As células cancerígenas co-existem com as células imunológicas: Macrófagos associado ao tumor (TAM), células T regulatórias (T_{Reg}), células dendríticas (DC) e células supressoras (MSC). TAM e T_{Reg} são as principais fontes de citocinas anti-inflamatórias (Th-2) (IL-4, IL-10 e IL-13), TGFβ (fator transformador do crescimento β) e suprimem a imunidade anti-câncer por meio das células natural killers (NK), Linfócitos T citotóxico CD8⁺ (CD8⁺T) e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, TNFα e INFγ). Simultaneamente, as células cancerígenas ativam diretamente as células imunológicas promovendo o crescimento e desenvolvimento do tumor. Em um ambiente imunossuprimido várias citocinas produzidas pelas células imunológicas e cancerígenas promovem o crescimento do tumor. (Modificado de Seruga et al., 2008).

Estudos em animais sobre a modulação da dor pelas citocinas pró- e anti-inflamatórias sugerem que as citocinas pró-inflamatórias como o TNFα, IL-1β e IL-6 exercem efeitos algícos e, em contraste, as citocinas anti-inflamatórias possuem propriedades analgésicas. Os principais resultados desses estudos mostram que lesões no tecido nervoso periférico levam ao aumento rápido e sustentado da expressão de citocinas pró-inflamatórias (Uçeyler et al., 2007a; Kleinschnitz et al., 2004; Taskinen et al. 2000). Estas, quando administradas por diversas vias (neural, subcutânea ou intramuscular), aumentam a eficácia da transmissão neural induzindo a dor (Zelenka et al. 2005; Schäfers et al.

2003; Junger & Sorkin 2000) e que o tratamento com citocinas anti-inflamatórias ou seus inibidores aliviam essa dor (Hao et al., 2006; Milligan et al., 2005; Vale et al., 2003; Sommer et al., 2001; Cunha et al., 1999; Wagner et al., 1998).

Estudos em humanos mostram um possível papel patológico das citocinas na dor. Amostras analisadas de diferentes fluidos (sangue e líquido cerebrospinal) e tecidos (pele e nervo) indicam que um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é um fator potencial para a dor (Uçeyler et al., 2009). Além disso, algumas citocinas liberadas pelos monócitos e macrófagos tais como a IL-6, IL-1 β e TNF α ativam os hepatócitos e induzem a resposta de fase aguda hepática. Esta resposta é caracterizada pelo aumento temporário da síntese de diversas proteínas séricas, como a proteína C reativa (PCR) (Sato et al., 2011; Konsman et al., 2002). Portanto, a medida de marcadores de inflamação (tais como a PCR e TNF α) no soro pode ser uma ferramenta útil para avaliar a dor em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

1.5 FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF α)

O TNF α é considerado o protótipo da citocina pró-inflamatória por iniciar a cascata de ativação de outras citocinas, sendo produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T (Oliveira et., 2011; Kraychete et al., 2009). Também está presente nos neurônios da glia, desempenhando funções tanto na hiperalgesia inflamatória quanto na neuropática. O TNF α exerce sua atividade após a ligação aos receptores de membrana tipo 1 (TNFR1) que é expresso em neurônios e o tipo 2 (TNFR2) que manifesta-se principalmente em macrófagos e monócitos no gânglio da raiz dorsal. A interação com o receptor TNFR1 estimula a migração de neutrófilos, apoptose e a dor neuropática, sendo o receptor mais abundante; e o TNFR2 estimula a proliferação de linfócitos T, fibroblastos e células natural killers (NK) (Oliveira et., 2011; Zhang & An, 2007).

Estudos em animais relataram que o efeito hipernociceptivo do TNF α em ratos foi inibido parcial ou total por anticorpos contra a IL-1 β , IL-6 e talvez IL-8, sugerindo que o TNF α induz a síntese de outros mediadores da dor e inflamação após ligar-se ao receptor de membrana e, assim desempenhando um papel importante na cascata de citocinas e estimulação da síntese de outras citocinas ampliando o efeito hipernociceptivo (Constantin et al., 2008; Zhang & Huang et al., 2006; Cunha et al., 2005).

Estudos em humanos mostram que pacientes com dor neuropática possuem níveis aumentados de RNA mensageiro para as citocinas pró-inflamatórias TNF α e IL-2 e, ao contrário, níveis inferiores de RNA mensageiro para a citocina anti-inflamatória IL-10 (Uçeyler et al., 2007b; Maier & Watkins, 2003), sugerindo que um desequilíbrio entre essas citocinas pode ocasionar a dor. Em outro estudo, o uso pré-operatório de um inibidor da síntese de TNF α e leucotrienos, a pentoxifilina, diminuiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias e reduziu o consumo de morfina pelos pacientes com câncer colorretal após cirurgia (Lu et al., 2004). Neste sentido, a associação de níveis aumentados de TNF α com a dor em pacientes com câncer de cabeça e pescoço ainda necessita ser estudada.

1.6 PROTEINA C REATIVA (PCR)

A PCR é uma marcadora de fase aguda da inflamação. A síntese de PCR nos hepatócitos pode ser regulada por citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF α , que também são descritas em diferentes neoplasias (Kruse et al., 2010). É evidente que a inflamação sistêmica está ligada ao câncer que, por sua vez esta relacionada à dor em geral. A relação entre dor e inflamação sistêmica no câncer é pouco compreendida, o que pode ser devido à dificuldade de avaliar esses pacientes. Tanto a dor como a inflamação são influenciadas por uma série de outros fatores no câncer e, assim avaliar a relação entre esses dois fatores pode ser um desafio (Laird et al., 2011).

A associação entre elevados níveis de PCR e baixa sobrevida já é descrita nos pacientes com câncer de mama (Heikkila et al., 2007), gástrico (Crumley et al.,

2006), ovário (Hefler et al., 2008), colorretal (Nozoe et al., 1998), oral (Chen et al., 2011; Khandavilli et al., 2009), esôfago (Gockel et al., 2006) e hepatocelular (Hashimoto et al., 2005). Os altos níveis dessa proteína no processo inflamatório pode ser resultado de dois mecanismos: a proliferação excessiva de células e uma cascata de ações celulares levando a um dano irreversível no DNA; ou o próprio crescimento do tumor leva a uma resposta imunológica aumentando os níveis de PCR (Coussens & Werb, 2002; Siemes et al., 2006). Entretanto, ainda não é claro se os níveis de PCR estão elevados antes do início biológico de câncer, ou se um nível elevado de PCR é também um fator de risco para o desenvolvimento de câncer (Kruse et al., 2010).

A PCR apresenta meia vida plasmática curta, em torno de 19 h, e sua concentração plasmática está exclusivamente relacionada à sua síntese neste período (Vigushin et al., 1993). Um recente estudo demonstrou a associação entre a dor e a inflamação no câncer com aumento de PCR em pacientes que ainda não tinham se submetido a nenhum tratamento antineoplásico (Laird et al., 2011). Além disso, pela sua relação com o TNF α e IL-6, a PCR pode ser um marcador de ação dessas citocinas.

1.7 DOR E QUALIDADE DE VIDA (QV)

A dor do câncer é multidimensional e está diretamente associada com a qualidade de vida (QV) (Black et al., 2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995), a qualidade de vida representa a “percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, considerada no contexto da cultura e dos valores nos quais vive e elabora seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Dessa forma, a percepção que o paciente possui da doença influenciará na sua qualidade de vida, interferindo em suas condições de saúde e em outros aspectos gerais da vida pessoal.

A avaliação da QV tem evoluído para uma abordagem multifatorial, que fornece avaliação de múltiplas dimensões de funcionamento. Um módulo geral, que avalia sintomas comumente experimentados por pacientes com câncer, complementado por módulo específico que avalia dificuldades únicas para um

tipo particular de câncer ou tratamento. Estudos confirmam que as medidas gerais e específicas podem contribuir com informações importantes sobre a qualidade de vida (Sherman et al., 2000).

O câncer de cabeça e pescoço, pela própria localização anatômica, pode acarretar alterações significativas em funções vitais relacionadas à alimentação, comunicação e interação social dos indivíduos afetados, podendo gerar repercussões psicológicas importantes, tanto para os pacientes afetados quanto para seus familiares, geralmente levando a algum grau de disfunção na sua vida diária. Assim, a avaliação da qualidade de vida nesses pacientes pode ajudar à melhor compreensão do real impacto da doença e de seu tratamento (Vartanian et al., 2007). Mas, como a maioria dos estudos sobre o impacto da dor na QV dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço se concentram durante ou após o tratamento, se faz necessário uma avaliação desses pacientes antes de se iniciar o tratamento. Outra hipótese do nosso estudo é que a dor influencia negativamente na qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e que a citocina pró-inflamatória TNF α e PCR podem ter envolvimento na dor desses pacientes.

Desta forma, a investigação da qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço incorporada à prática clínica pode auxiliar na condução de cada caso, ajudar na escolha dos protocolos de tratamento, controlar possíveis sequelas, contribuir com medidas preventivas, além de colaborar para a redução dos custos da assistência. Diante dessa realidade, o presente estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Sistema único de saúde de Vitória, ES.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da dor na qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e a relação entre a dor, a citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e proteína C reativa (PCR).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer levantamento do perfil clínico-epidemiológico da população estudada;
- Comparar o nível de dor sobre a qualidade de vida;
- Quantificar o marcador pró-inflamatório fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e sua associação com a dor;
- Quantificar proteína C reativa (PCR) e sua associação com a dor.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo clínico transversal nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no ambulatório do Hospital Santa Rita de Cássia – AFECC sob aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo – CEP/UFES (nº 99.242/2012) (Anexo 1) e o consentimento informado (Anexo 2) foi obtido de acordo com o Conselho Nacional de Saúde nº196, de 10 de outubro de 1996.

3.2 GRUPOS DE ESTUDO

No grupo câncer foram incluídos 127 pacientes com diagnóstico confirmado por exame histopatológico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que não tinham iniciado nenhum tratamento antineoplásico. Foram obtidos os dados clínico-epidemiológicos como estadiamento do tumor segundo o sistema TNM para a classificação dos tumores malignos (Tabela 1), localização do tumor, história do consumo de álcool e uso do tabaco, além das variáveis gênero e idade. Os pacientes com câncer foram divididos em grupos: sem dor (n=52), dor leve (n=47) e dor moderada a intensa (n=28). Foram excluídos: os casos de carcinoma de células escamosas recidivante, os que haviam iniciado a terapia antineoplásica e os que apresentaram condições sistêmicas debilitantes ou incapacidade intelectual para responder os questionários.

No grupo controle foram selecionados 9 indivíduos sem diagnóstico de neoplasia maligna ou de qualquer outra patologia aguda ou crônica, que não faziam uso de medicamentos e apresentavam capacidade de responder os questionários. Neste grupo avaliamos apenas os níveis de biomarcadores no sangue.

Tabela 1: Sistema de estadiamento TNM. (Fonte: MS, 2004).

T - extensão do tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidencia de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho invadindo e comprometendo órgãos vitais
N - ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Linfonodo homolateral, único, < 3 cm
N2	(A) Linfonodo homolateral, único, > 3 até 6 cm (B) Linfonodo homolateral, múltiplo, < 6 cm (C) Linfonodo bilateral, contralateral, < 6 cm
N3	Linfonodo > 6 cm
M - ausência ou presença de metástase à distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
Estadiamento clínico TNM	
ESTADIO	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1 ou T2 N1 M0 / T3 N0 ou N1 M0
IV	(A) T1,T2,T3 N2 M0 ou T4a N0, N1, N2 M0 (B) qualquer T N3 M0 ou T4b com qualquer N M0 (C) qualquer T com qualquer N M1

3.3 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os instrumentos utilizados neste estudo incluíram o Inventário Breve de Dor (BPI) (Cleeland & Ryan, 1994) para a avaliação da dor oncológica e o questionário de qualidade de vida da *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-core 30* (EORTC QLQ-C30) (Aronson et al., 1993) e o *The Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer Module* (QLQ H&N-35) (Bjordal et al., 1999).

3.3.1 Inventário Breve de Dor (BPI)

O BPI foi o instrumento usado na avaliação da dor oncológica, sendo recomendado pela European Association of Palliative Care (Ferreira et al., 2011; Caraceni et al., 2002; Cleeland & Ryan, 1994). Esse instrumento avalia a intensidade da dor do paciente nas últimas 24 horas em uma escala numérica de 0 (ausência de dor) a 10 (tão forte quanto se possa imaginar) e está subdividido em duas partes: a primeira, que avalia a intensidade da dor (itens 3 a 6) e a segunda, que avalia a interferência da dor em aspectos da vida (itens 9a a 9g) (Cleeland & Ryan, 1994). Neste estudo avaliamos a dor do paciente com base nos níveis de dor extraídos do item 5 do BPI (dor média) para medir a intensidade da dor dos pacientes nas últimas 24 horas (Anexo 3).

A intensidade da dor mensurada no item 5 do BPI foi classificada em três níveis, segundo proposto por Serlin et al., 1995.

- 1 – 4 = dor leve
- 5 – 6 = dor moderada
- 7 – 10 = dor intensa

3.3.2 European Organization For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire “Core” 30-Items (EORTC QLQ-C30) versão 3.0

O questionário EORTC QLQ-C30 desenvolvido pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) foi utilizado para avaliação de sintomas e da qualidade de vida dos pacientes portadores de neoplasias em geral. Ele é composto por 30 itens distribuídos em cinco escalas de funcionalidade (função física, função cognitiva, função emocional, função social e desempenho de atividades); três escalas de sintomas (fadiga, dor, náuseas e vômitos); uma escala de qualidade de vida e saúde global; seis itens de outros sintomas (dispnéia, falta de apetite-anorexia, insônia, constipação e diarreia); e uma escala de avaliação do impacto financeiro do tratamento e da doença (Bjordal et al., 2000)(Anexo 4).

Os itens 1 a 28 do QLQ-C30 versão 3.0 são avaliados em uma escala tipo Likert de 4 pontos (ou seja: 1=não, 2=pouco, 3=moderado, 4=muito). Os itens 29 e 30, que avaliam saúde geral e qualidade de vida global, respectivamente, são respondidos em uma escala numérica de 1 (péssima) a 7 (ótima) pontos, (Fayers et al., 2001). Em todos os itens, os entrevistados devem considerar como período de referencia a semana anterior a avaliação.

Todos os escores das escalas e das medidas dos itens individuais variam de 0 a 100, sendo que um alto escore para a escala funcional representa um nível funcional saudável, enquanto que um escore alto para a escala de sintomas/itens representa um alto nível de sintomatologia/problemas (Fayers et al., 2001).

O cálculo dos escores das escalas segue o manual de Fayers et al., 2001:

- Calcular o escore bruto (EB) de cada escala, que é a soma do valor das alternativas assinaladas em cada questão/item que compõe a escala, dividido pelo numero total das questões de cada escala. O valor das alternativas varia de 1 a 4, da questão 1 a 28:

$EB = q_1 + q_2 + q_3 \dots q_n / n$; (n é o número total dos itens que compõem a escala ou item individual).

Assim, segue o seguinte cálculo:

- Escalas Funcionais/qualidade de vida:
$$S = \left\{ 1 - \frac{(EB - 1)}{\text{Diferença}} \right\} \times 100$$

- Escala de sintomas/itens:
$$S = \{(EB - 1) / \text{diferença}\} \times 100$$

- Estado Global de Saúde/QV:
$$S = \{(EB - 1) / \text{diferença}\} \times 100$$

A diferença é a distância entre o valor máximo e o mínimo possível do EB. O QLQ-C30 foi desenhado de forma que todos os itens de uma mesma escala tivessem os mesmos limites dos valores dos itens. Então, a maioria dos escores pontua de 1 a 4, obtendo-se assim, a diferença de 3, com exceção dos itens 29 e 30 que compõem o estado global de saúde/QV, cujos escores variam de 1 a 7, com diferença de 6 (Tabela 2).

Tabela 2: Componentes das escalas e itens do EORTC QLQ-C30 versão 3.0.

Escala e itens QLQ-C30	Sigla da escala	Nº de itens	Diferença entre itens	Itens/ questões
Estado global de saúde	QL	2	6	29,30
Escalas Funcionais				
Funcionamento físico	PF	5	3	1 a 5
Desempenho de atividades	RF	2	3	6,7
Funcionamento emocional	EF	4	3	21 a 24
Funcionamento cognitivo	CF	2	3	20,25
Funcionamento social	SF	2	3	26,27
Escala de sintomas				
Fadiga	FA	3	3	10,12,18
Náusea e vômito	NV	1	3	14,15
Dor	PA	1	3	9,19
Dispneia	DY	1	3	8
Insônia	SL	1	3	11
Perda de apetite	AP	1	3	13
Constipação	CO	1	3	16
Diarréia	DI	1	3	17
Dificuldades financeiras	FI	1	3	28

3.3.3 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire Head and Neck Cancer Module (EORTC QLQ- H&N35)

O EORTC QLQ-H&N35 é um módulo específico destinado a pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço que deve ser aplicado conjuntamente com o questionário QLQ-C30, fazendo com que tanto domínios globais quanto específicos, nesses pacientes, sejam avaliados (Vartanian et al., 2007). Avalia sete domínios: dor, deglutição, sentidos (paladar e olfato), fala, comer social, contato social e sexualidade, além de possuir 11 itens específicos sobre problemas dentários, trismo, xerostomia, saliva espessa, tosse, mal-estar, consumo de analgésicos, suplementos nutricionais, sonda para alimentação, e perda/ganho de peso. Consiste em 30 questões com quatro respostas possíveis tipo Likert de 4 pontos (ou seja: não = 1 ponto, pouco = 2 pontos, moderado = 3 pontos e muito = 4 pontos) e cinco questões com respostas binárias tipo sim = 2 pontos ou não = 1 ponto (Anexo 5).

O cálculo do escore para o QLQ-H&N35 segue o mesmo princípio do cálculo para a escala de sintomas/itens do QLQ-C30, com escores variando de 0 a 100, sendo que quanto mais alto o escore, pior a intensidade do domínio avaliado (Fayers et al., 2001). As questões (itens) que compõem a escala de sintomas do QLQ-H&N35 são distribuídos conforme apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Componentes das escalas e itens do QLQ-H&N35.

Escala e itens QLQ-H&N35	Sigla da escala	N° Itens	Diferença entre itens	Itens/ questões
Escala de Sintomas/itens				
Dor	HNPA	4	3	31-34
Deglutição	HNSW	4	3	35-38
Sentidos	HNSE	2	3	43,44
Fala	HNSP	3	3	46,53,54
Comer social	HNSO	4	3	49,50,51,52
Contato social	HNSC	5	3	48,55,56,57,58
Sexualidade	HNSX	2	3	59,60
Problemas dentários	HNTE	1	3	39
Trismo	HNOM	1	3	40
Xerostomia	HNDR	1	3	41
Saliva espessa	HNSS	1	3	42
Tosse	HNCO	1	3	45
Mal estar	HNFI	1	3	47
Consumo de analgésicos	HNPK	1	1	61
Suplemento nutricional	HNNU	1	1	62
Sonda p/ alimentação	HNFE	1	1	63
Perda de peso	HNWL	1	1	64
Ganho de peso	HNWG	1	1	65

3.4 DOSAGEM DA CITOCINA TNF α

Foi realizada a dosagem da citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF α) em 22 pacientes com câncer sem dor e que não tomaram nenhuma medicação analgésica, 32 pacientes com câncer com dor e em 9 controles saudáveis. A coleta do sangue foi realizada no ambulatório do Hospital Santa Rita de Cássia no momento da entrevista do paciente, em seguida as amostras foram centrifugadas e os soros armazenados a -80 °C para posterior análise. O nível dessa citocina foi determinado pelo método de Enzyme Linked-Immuno-

Sorbent Assay (ELISA) com o Kit Human TNF α UltraSensitive (sensibilidade <0.09 pg/mL), e em parceria com o Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

As amostras de soro previamente descongeladas foram colocadas em placas individuais sensibilizadas com anticorpo específico para TNF α humano. As amostras, incluindo os padrões de conteúdos conhecidos de TNF α e espécimes controles foram pipetados para os diferentes poços, seguidos da adição de um segundo anticorpo monoclonal conjugado. Após esta etapa seguiu-se o período de incubação por 2 horas. Durante a primeira incubação o TNF α se liga simultaneamente ao anticorpo imobilizado (captação) em um sítio, e ao segundo anticorpo conjugado (adicionado) em um segundo sítio. Após a remoção do segundo anticorpo (4 lavagens sucessivas), a estreptavidina-peroxidase foi adicionada. Após uma nova incubação de 30 min e 4 lavagens sucessivas, foi adicionada uma solução substrato (cromógeno) que reage com a enzima para a produção de cor (azul). A intensidade do produto colorido é diretamente proporcional à concentração da citocina avaliada. Cada amostra foi avaliada em duplicata e em uma mesma placa para a citocina.

A leitura das concentrações foi realizada pelo aparelho DIAS Microplate Reader (Dyner Technologies The Microtiter® Company) no comprimento de onda de 450 nm. Os valores de absorvância de TNF α foram utilizados para o cálculo das concentrações das mesmas, em equações de reta apropriadas, e expressos em pg/mL. Na análise foram excluídos os valores de concentrações cujos cálculos forneceram valores inferiores à zero.

3.5 DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA (PCR)

A determinação quantitativa da concentração sérica da PCR foi realizada em 35 pacientes com câncer sem dor e que não tomaram nenhuma medicação analgésica, 54 pacientes com câncer com dor e em 9 controles saudáveis. Essa dosagem foi realizada por meio da técnica de imunoenensaio turbidimétrico pelo sistema de química clínica Dimension® em parceria com o Laboratório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). O método se baseia na agregação de partículas sintéticas revestidas com anticorpo contra PCR na presença da mesma na amostra. O aumento de turvação que acompanha a agregação é proporcional a concentração da PCR. A recolha da amostra, a dispensação do reagente, a mistura, o processamento e a impressão dos resultados foram realizados automaticamente pelo Sistema Dimension Max RxL® expressando os resultados em mg/L.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em média \pm DP e frequência. Os escores do EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&N35 foram interpretados de acordo com o manual do EORTC (Fayers et al., 2001). A confiabilidade de consistência interna dos questionários foi encontrada por meio da análise do coeficiente alfa de Cronbach. A distribuição das variáveis quantitativas foi determinada como normal ou não normal utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Associações entre as escalas e outros fatores foram analisados por meio de testes não paramétricos (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e análise de variância (ANOVA) de uma via (teste paramétrico) seguido pelo teste de Fisher (post-hoc) para as variáveis que apresentaram distribuição normal. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do chi quadrado ou teste exato de Fisher. O programa de software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, EUA, 2007) versão 17 foi utilizado para a análise de dados e para a construção dos gráficos utilizou-se o software Prisma versão 5. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

As características do grupo estudado estão representados na tabela 4. Foi observado que a maioria dos pacientes eram do gênero masculino, tabagistas, etilistas e encontravam-se em estágio avançado da doença. Observamos que a cavidade oral foi a localização primária do tumor mais frequente na amostra analisada.

A dor leve estava presente em 37% (n = 47) dos pacientes, dor moderada a intensa 22% (n = 28) e os pacientes sem dor eram 41% (n = 52). A medicação analgésica mais utilizada entre os pacientes com dor (59%, n = 75) foi não opiáceos e AINEs (56%, n = 42), seguidos por opiáceo fraco (21,3%, n = 16) e opiáceo forte (1,4%, n = 1). Ainda houve 16 pacientes (21,3%) que relataram dor e que não estavam tomando nenhuma medicação analgésica.

Os 9 controles incluídos no estudo tinham em média $51 \pm 5,4$ anos, 8 eram homens (88,9%) e 1 mulher (11,2%).

Tabela 4: Característica da amostra estudada (n = 127).

Idade (anos)	
Mínima -máxima	21 -89
Média (DP)	57,9 (12,3)
	n (%)
Sexo	
Feminino	16 (12,6)
Masculino	111 (87,4)
Tabagista	
Sim	83 (65,4)
Não	44 (34,6)
Etilista	
Sim	78 (61,4)
Não	49 (38,6)
Escolaridade	
Analfabeto	20 (15,7)
Ensino fundamental incompleto	78 (61,4)
Ensino fundamental completo	12 (9,4)
Ensino médio completo	12 (9,4)
Ensino superior completo	5 (3,9)
Sítio do tumor	
Cavidade oral	77 (70,6)
Orofaringe	28 (22)
Hipofaringe	4 (3,1)
Laringe	18 (14,2)
Estadiamento	
I	25 (19,7)
II	19 (15)
III	26 (20,5)
IV	57 (44,9)
T	
1	25 (19,7)
2	30 (23,6)
3	24 (18,9)
4	48 (37,8)
N	
Sim (+)	84 (66,1)
Não (0)	43 (33,9)

4.2 CONFIABILIDADE DOS QUESTIONÁRIOS

Para considerar os instrumentos confiáveis foi adotado o ponto de corte de 0,7 para o coeficiente alfa (Bland & Altman,1997). A partir dos dados expostos na tabela 5, o questionário EORTC QLQ-C30 mostrou-se confiável a partir da análise de consistência interna avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach (Cronbach α), obtendo um valor de 0,73 a 0,89, exceto para a escala de náusea/vômito que obteve um valor de 0,67, considerado moderado, e a escala de funcionamento cognitivo (CF) com um coeficiente de 0,31.

Tabela 5: Análise descritiva e confiabilidade do EORTC QLQ-C30 (n = 127).

Escala QLQ-C30	Sigla	Média(DP)	Cronbach α
Estado global de saúde	QL	65,8 (27,1)	0,81
Escalas Funcionais			
Funcionamento físico	PF	80,2 (23,3)	0,73
Desempenho de atividades	RF	80,7 (32,3)	0,78
Funcionamento emocional	EF	64,5 (33,5)	0,85
Funcionamento cognitivo	CF	82,1 (25,0)	0,31
Funcionamento social	SF	89,8 (23,7)	0,70
Escala de sintomas			
Fadiga	FA	21,7 (28,3)	0,75
Náusea e vômito	NV	5,5 (15,7)	0,67
Dor	PA	36,1 (38,1)	0,89
Dispnéia	DY	9,1 (23,6)	-
Insônia	SL	36,7 (42,7)	-
Perda de apetite	AP	31,4 (40,3)	-
Constipação	CO	23,8 (38,9)	-
Diarréia	DI	2,1 (11,6)	-
Dificuldades financeiras	FI	30,7 (42,9)	-

Para o questionário EORTC QLQ-H&N35 a maioria das escalas obtiveram um coeficiente de alfa Cronbach acima de 0,70, exceto para a escala da fala (HNSP) e contato social (HNSC), ambos com o coeficiente alfa de Cronbach de 0,68, considerado moderado (Tabela 6).

Tabela 6: Análise descritiva e confiabilidade do EORTC QLQ-H&N35 (n = 127).

Escala QLQ-H&N35	Sigla	Média (DP)	Cronbach α
Dor	HNPA	30,5 (31,0)	0,78
Deglutição	HNSW	32,3 (34,0)	0,86
Sentidos	HNSE	15,8 (30,7)	0,85
Fala	HNSP	23,8 (29,6)	0,68
Comer social	HNSO	22,6 (28,6)	0,81
Contato social	HNSC	11,6 (17,5)	0,68
Sexualidade	HNSX	23,2 (36,5)	0,98
Problemas dentários	HNTE	18,1 (35,1)	-
Trismo	HNOM	19,9 (35,2)	-
Xerostomia	HNDR	22,0 (36,1)	-
Saliva espessa	HNSS	41,7 (43,4)	-
Tosse	HNCO	23,1 (29,2)	-
Mal estar	HNFI	19,1 (34,7)	-
Consumo de analgésicos	HNPK	66,9 (47,2)	-
Suplemento nutricional	HNNU	5,5 (22,9)	-
Sonda para alimentação	HNFE	0	-
Perda de peso	HNWL	47,2 (50,1)	-
Ganho de peso	HNWG	14,9 (35,8)	-

A consistência interna do questionário BPI também foi considerada satisfatória obtendo um valor de 0,82 para os itens de intensidade de dor e 0,92 para os itens de interferência com aspectos da vida.

4.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS ESCALAS EORTC QLQ-C30 E QLQ-H&N35 COM O TAMANHO DO TUMOR E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE METÁSTASE EM LINFONODO

A comparação entre as escalas do EORTC QLQ-C30 com o tamanho do tumor (T) e o envolvimento de linfonodo regional (N) mostrou que os pacientes em estádios iniciais do tumor (T1/T2 e N0) tiveram escores maiores nas seguintes escalas: funcionamento físico (T, $p = 0,025$; N, $p = 0,024$), desempenho de atividades (T, $p = 0,010$; N, $p = 0,004$) e funcionamento social (T, $p = 0,035$; N, $p = 0,002$), indicando melhor funcionamento. Entretanto, ao serem comparadas as escalas de sintomas, verificou-se que os pacientes em estádios avançados do tumor tiveram escores maiores nas escalas de fadiga (T, $p = 0,012$; N, $p = 0,003$), dor (T, $p < 0,001$; N, $p = 0,001$), perda de apetite (T, $p = 0,041$; N, $p = 0,010$) e dificuldades financeiras (T, $p = 0,039$; N, $p = 0,006$), representando pior resultado (Tabela 7).

Os dados do módulo QLQ-H&N35 apresentados na Tabela 8, mostram que em estádios avançados do tumor os pacientes tiveram altos escores nas escalas da dor (T, $p < 0,001$; N, $p < 0,001$), deglutição (T, $p < 0,001$; N, $p < 0,001$), comer social (T, $p < 0,001$; N, $p < 0,001$), contato social (T, $p = 0,005$; N, $p = 0,001$), problemas dentários (T, $p = 0,046$; N, $p = 0,001$), saliva espessa (T, $p < 0,001$; N, $p = 0,024$), consumo de analgésicos (T, $p < 0,001$; N, $p = 0,038$) e perda de peso (T, $p < 0,001$; N, $p < 0,001$), também representando pior resultado nessas escalas.

Tabela 7: Comparação entre as escalas EORTC QLQ-C30, tamanho do tumor e a presença ou ausência de metástase em linfonodo.

EORTC QLQ C-30	T*				p	N**		p
	T1	T2	T3	T4		N0	N+	
	(n=25)	(n=30)	(n=24)	(n=48)		(n=43)	(n=84)	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	
Funcionamento emocional	75,6 (27,9)	70,8 (34,1)	53,8 (35,8)	60,0 (33,0)	0,085	69,5 (31,0)	54,6 (36,2)	0,039
Funcionamento físico	90,4 (17,2)	84,6 (17,6)	75,2 (25,5)	74,5 (26,1)	0,025	83,8 (21,0)	73,1 (26,1)	0,024
Desempenho de atividade	97,3 (13,3)	79,4 (34,3)	77,7 (36,3)	74,3 (33,8)	0,010	86,3 (27,2)	69,7 (38,5)	0,004
Funcionamento cognitivo	82,6 (22,8)	85,5 (18,9)	79,1 (28,7)	81,2 (27,8)	0,938	84,1 (24,1)	78,2 (26,6)	0,158
Funcionamento social	98,6 (6,6)	91,1 (22,6)	83,3 (23,0)	87,8 (29,1)	0,035	94,0 (19,4)	81,7 (29,0)	0,002
Estado global de saúde	75,6 (19,1)	69,7 (26,5)	60,7 (33,6)	60,9 (26,4)	0,130	70,3 (23,4)	57,1 (31,6)	0,033
Fadiga	9,3 (16,8)	15,1 (22,3)	25,4 (30,1)	30,5 (32,6)	0,012	16,9 (26,5)	31,2 (29,7)	0,003
Náusea e vômito	3,3 (10,7)	3,3 (9,1)	11,8 (24,8)	4,8 (14,9)	0,252	3,9 (13,1)	8,5 (19,7)	0,090
Dor	8,0 (16,0)	33,8 (34,3)	45,8 (44,0)	47,2 (38,4)	<0,001	27,5 (34,3)	52,7 (39,8)	0,001
Dispneia	5,3 (12,4)	6,6 (22,1)	19,4 (33,9)	7,6 (22,0)	0,124	9,1 (23,9)	9,3 (23,3)	0,816
Insônia	25,3 (36,3)	32,2 (39,6)	30,5 (43,8)	48,6 (45,5)	0,129	30,5 (39,4)	48,8 (46,7)	0,041
Perda de apetite	17,3 (33,4)	24,4 (40,9)	38,8 (41,3)	39,5 (41,0)	0,041	25,3 (38,5)	43,4 (41,4)	0,010
Constipação	9,3 (29,0)	25,5 (38,8)	33,3 (43,9)	25,6 (40,2)	0,127	20,2 (36,2)	31,0 (43,2)	0,135
Diarréia	0	1,1 (6,0)	5,5 (21,2)	2,0 (10,6)	0,511	0,7 (5,1)	4,6 (18,6)	0,199
Dificuldades financeiras	12,0 (27,0)	24,4 (40,9)	45,8 (48,9)	36,8 (44,6)	0,039	22,6 (38,0)	46,5 (47,7)	0,006

*Teste de Kruskal-Wallis. **Teste de Mann Whitney. Significância estatística $p < 0,05$.

Tabela 8: Comparação entre as escalas EORTC QLQ-H&N35, tamanho do tumor e a presença ou ausência de metástase em linfonodo.

EORTC QLQ –H&N35	T*				p	N**		p
	T1	T2	T3	T4		N0	N+	
	(n=25)	(n=30)	(n=24)	(n=48)		(n=43)	(n=84)	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	
Dor	7,6 (13,5)	29,4 (26,5)	28,4 (28,2)	44,2 (34,5)	<0,001	24,0 (29,2)	43,4 (30,7)	<0,001
Deglutição	2,0 (6,0)	32,7 (32,8)	31,2 (33,5)	48,4 (33,3)	<0,001	22,8 (32,0)	50,9 (30,1)	<0,001
Sentidos	15,3 (33,6)	10,0 (21,2)	16,6 (28,2)	19, (35,4)	0,926	14,6 (30,6)	18,2 (31,2)	0,362
Fala	13,7 (25,7)	15,1 (22,5)	30,5 (33,4)	31,2 (31,2)	0,029	20,8 (27,9)	29,7 (32,2)	0,240
Comer social	2,0 (6,9)	19,1 (26,6)	25,6 (29,8)	34,0 (30,5)	<0,001	14,4 (23,5)	38,5 (31,2)	<0,001
Contato social	5,0 (7,2)	7,7 (14,0)	18,8 (20,4)	13,8 (20,1)	0,005	7,4 (10,7)	19,8 (24,2)	0,001
Sexualidade	12,0 (25,2)	16,1 (29,1)	29,1 (43,1)	30,5 (40,5)	0,211	14,0 (29,1)	41,0 (42,9)	<0,001
Problemas dentários	4,0 (14,6)	16,6 (34,7)	12,5 (29,1)	29,1 (42,1)	0,046	10,3 (26,8)	33,3 (43,6)	0,001
Trismo	1,3 (6,6)	10,0 (27,8)	19,4 (30,9)	36,1 (42,8)	<0,001	15,4 (30,3)	28,6 (42,1)	0,112
Xerostomia	25,3 (38,8)	27,7 (37,2)	18,0 (36,7)	18,7 (34,3)	0,416	22,2 (36,7)	21,7 (35,5)	0,946
Saliva espessa	13,3 (27,2)	37,7 (40,8)	34,7 (45,5)	62,5 (41,6)	<0,001	35,3 (40,5)	54,2 (46,5)	0,024
Tosse	20,0 (25,4)	26,6 (33,2)	22,2 (27,2)	22,9 (30,0)	0,955	21,4 (28,6)	26,3 (30,4)	0,337
Mal estar	8,0 (19,9)	11,1 (26,7)	23,6 (38,6)	27,7 (40,8)	0,125	13,8 (29,3)	29,4 (41,9)	0,042
Consumo de analgésicos	28,0 (45,8)	70,0 (46,6)	83,3 (38,0)	77,0 (42,4)	<0,001	60,7 (49,1)	79,0 (41,1)	0,038
Suplemento nutricional	8,0 (27,6)	6,6 (25,3)	0	6,2 (24,4)	0,613	4,7 (21,4)	6,9 (25,7)	0,606
Sonda para alimentação	0	0	0	0	-	0	0	-
Perda de peso	4,0 (20,0)	40,0 (49,8)	54,1 (50,8)	70,8 (45,9)	<0,001	34,5 (47,8)	72,0 (45,3)	<0,001
Ganho de peso	28,0 (45,8)	23,3 (43,0)	8,3 (28,2)	6,2 (24,4)	0,035	16,6 (37,4)	11,6 (32,4)	0,453

*Teste de Kruskal-Wallis. **Teste de Mann Whitney. Significância estatística $p < 0,05$.

4.4 COMPARAÇÃO ENTRE AS ESCALAS EORTC QLQ-C30 E QLQ-H&N35 COM A INTENSIDADE DA DOR

Ao ser comparado as escalas do EORTC QLQ-C30 com os pacientes sem dor (n = 52), dor leve (n = 47) e dor moderada a intensa (n = 28), o grupo dos pacientes com câncer sem dor tiveram melhores escores nas escalas de funcionamento físico (PF, $p < 0,001$), desempenho de atividades (RF, $p < 0,001$), funcionamento emocional (EF, $p = 0,002$), funcionamento cognitivo (CF, $p = 0,027$), funcionamento social (SF, $p = 0,002$) e estado global de saúde (QL, $p < 0,001$) (Figura 3A). Entretanto, na escala de sintomas, os pacientes com dor moderada a intensa mostraram maior comprometimento na escala de fadiga (FA, $p < 0,001$), insônia (SL, $p < 0,001$), perda de apetite (AP, $p = 0,001$) e constipação (CO, $p < 0,001$) (Figura 3B). Os pacientes com dor leve mostraram maior comprometimento somente nas escalas de náuseas e vômitos (NV, $p = 0,045$) e dificuldades financeiras (FI, $P < 0,001$) quando comparados com os pacientes sem dor.

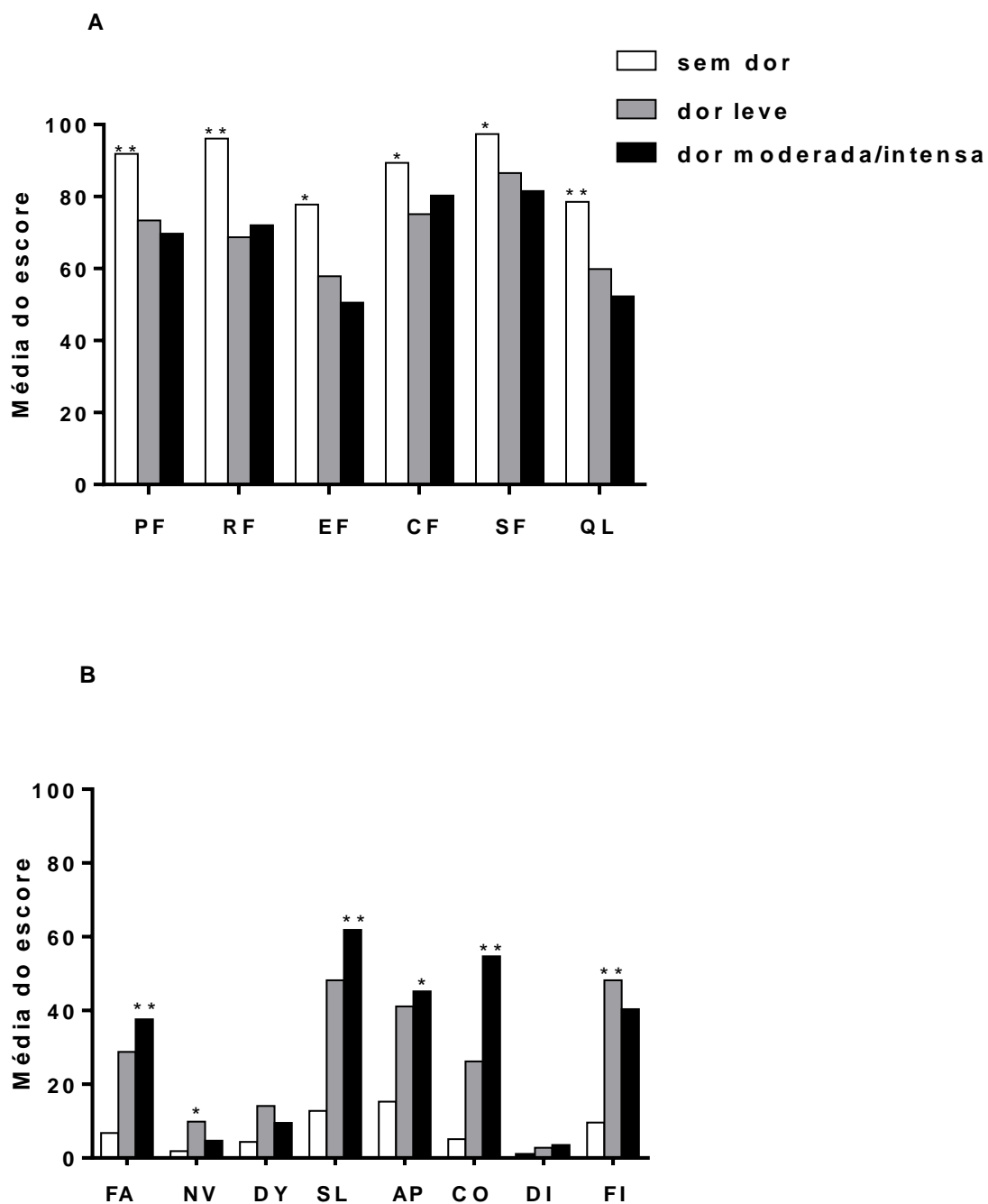


Figura 3. Média do escore das escalas do EORTC QLQ-C30 por intensidade da dor durante as últimas 24h (BPI-média da dor). PF, funcionamento físico; RF, desempenho de atividades; EF, funcionamento emocional; CF, funcionamento cognitivo; SF, funcionamento social; QL, estado global de saúde; FA, fadiga; NV, náusea/vômito; DY, dispnéia; SL, insônia; AP, perda de apetite; CO, constipação; DI, diarreia; e FI, dificuldades financeiras. Figura 3A, altos escores indicam melhor funcionamento; figura 3B, altos escores indicam pior funcionamento. Teste de Kruskal-Wallis.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

O módulo QLQ-H&N35 também mostrou pior escore nas escalas de deglutição (HNSW, $p < 0,001$), fala (HNSP, $p < 0,001$), comer social (HNSO, $p < 0,001$), contato social (HNSC, $p < 0,001$), problemas dentários (HNTE, $p = 0,016$), trismo (HNOM, $p = 0,001$), xerostomia (HNDR, $p = 0,004$), saliva espessa (HNSS, $p < 0,001$), mal estar (HNFI, $p < 0,001$), consumo de analgésicos (HNPK, $p < 0,001$) e perda de peso (HNWL, $p < 0,001$) nos pacientes com dor moderada a intensa (Figura 4). Sendo que nessas escalas os pacientes com dor moderada a intensa relataram maior comprometimento do que os pacientes sem dor e com dor leve. Os pacientes com dor leve tiveram piores escores do que os pacientes sem dor nas escalas de sentidos (HNSE, $p < 0,001$) e sexualidade (HNSX, $p = 0,018$).

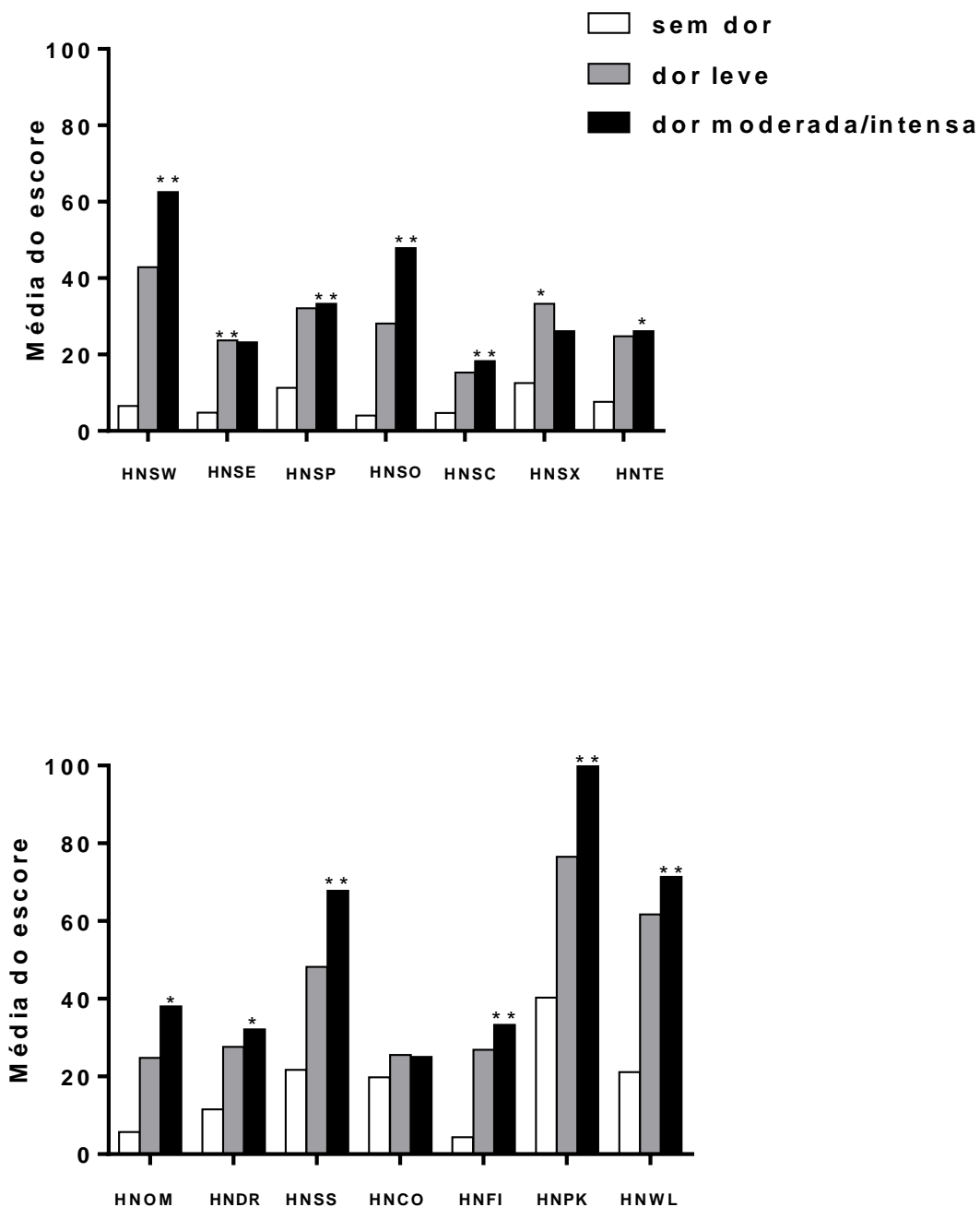


Figura 4. Média do escore das escalas do EORTC QLQ-H&N35 por intensidade da dor durante as últimas 24h (BPI-média da dor). HNSW, deglutição; HNSE, sentidos; HNSP, fala; HNSO, comer social; HNSC, contato social; HNSX, sexualidade; HNTE, problemas dentários; HNOM, trismo; HNDR, xerostomia; HNSS, saliva espessa; HNCO, tosse; HNFI, mal estar; HNPCK, consumo de analgésicos; HNWL, perda de peso. Altos escores indicam pior funcionamento. Teste de Kruskal-Wallis. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

4.5 COMPARAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DA DOR, LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR E ESTADIAMENTO

Podemos observar na figura 5 que não houve diferença entre a intensidade da dor com a localização do tumor, entretanto o grupo com a localização do tumor na laringe obteve maior frequência de pacientes sem dor ($p = 0,02$). Em relação ao estágio tumor, os tumores T1 mostraram maior frequência de pacientes sem dor ($p = 0,000$) e os pacientes com tumores T4 relataram maior intensidade da dor ($p = 0,003$). Quanto à presença (N+) ou ausência (N0) de metástase em linfonodos regionais, houve maior frequência de pacientes sem dor no grupo N0 ($p = 0,039$) e no grupo N+ a maioria dos pacientes apresentava dor ($p = 0,039$) (Figura 6).

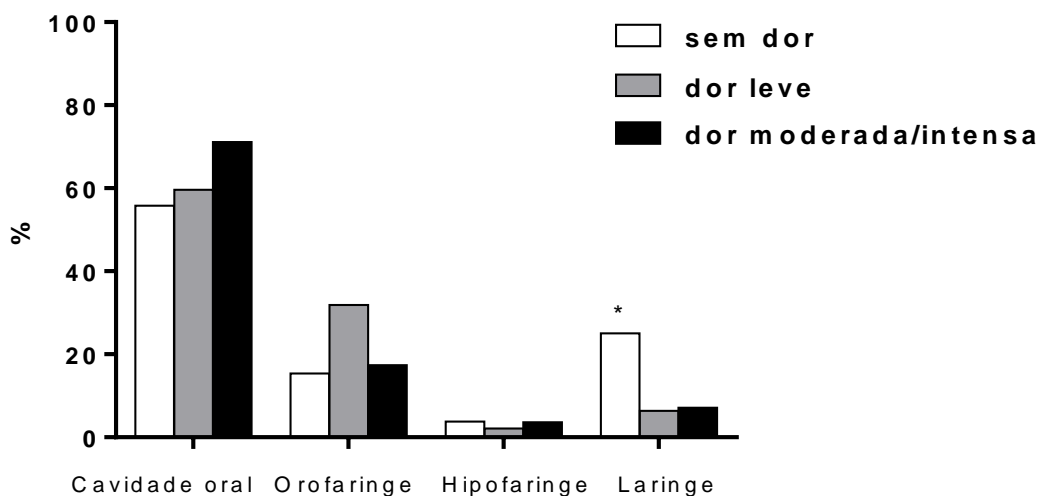


Figura 5. Comparação entre a intensidade da dor (BPI-média da dor) e localização do tumor. Teste do chi quadrado. * $p < 0,05$.

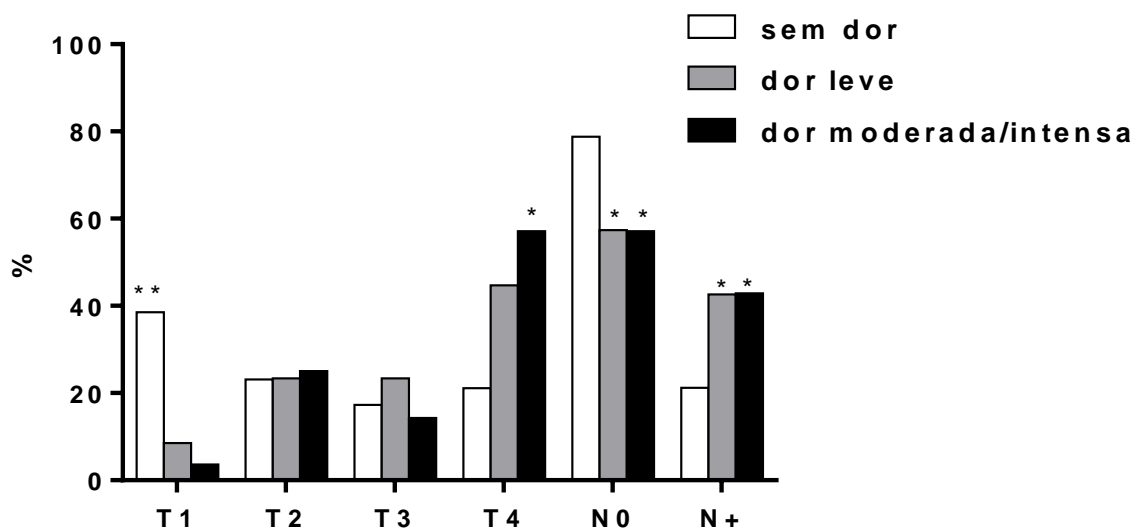


Figura 6. Comparação entre a intensidade da dor (BPI-média da dor) e estágio do tumor. Teste do chi quadrado. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

4.6 ANÁLISE ENTRE OS NÍVEIS DE TNF α E PCR COM A DOR

Para o estudo da citocina pró-inflamatória TNF α foram analisados 22 pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem dor, 32 com dor e 9 controles saudáveis. Podemos observar na figura 7 que as concentrações de TNF α (pg/mL) do grupo com dor (12,85 \pm 1,7) foi maior quando comparado ao grupo sem dor (11,53 \pm 2,3) ($p < 0,05$) e controle (11,1 \pm 1,4) ($p < 0,05$).

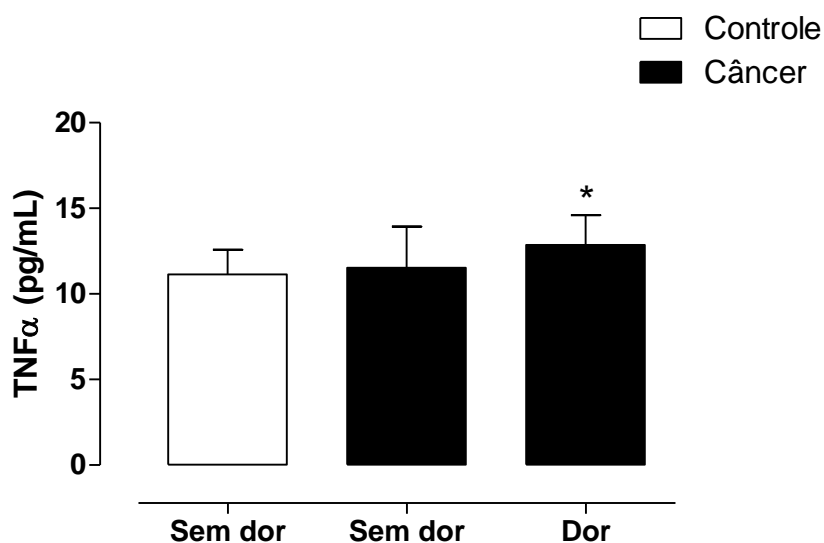


Figura 7. Comparação das concentrações de TNF α entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem dor, com dor e controles. # $p < 0,05$ versus sem dor.

Para as dosagens de PCR foram analisados 35 pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem dor, 54 com dor e 9 controles saudáveis. Podemos também observar na figura 8 que as concentrações de PCR (mg/L) do grupo com dor (11,25 \pm 8,3) foi maior quando comparado ao grupo sem dor (6,93 \pm 3,6) ($p < 0,01$) e controle (4,77 \pm 2,2) ($p < 0,05$).

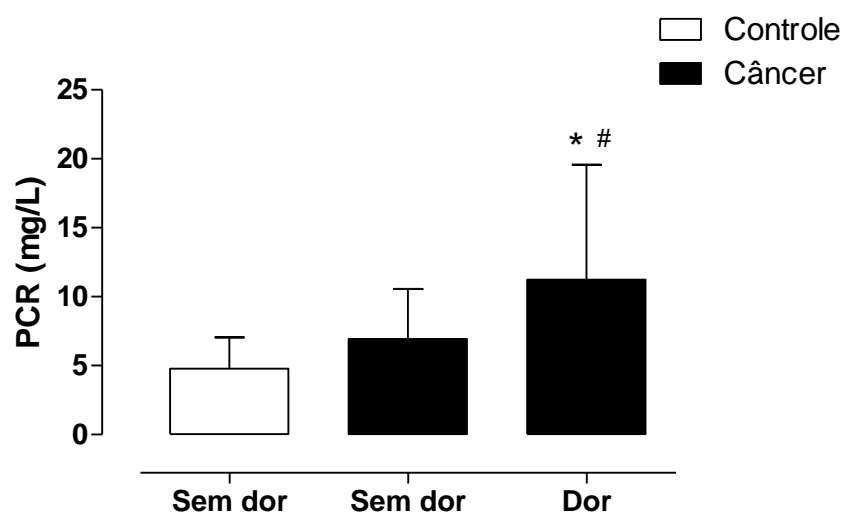


Figura 8. Comparação das concentrações de PCR entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço sem dor, com dor e controles. * $p < 0,01$ versus sem dor (câncer) e # $p < 0,05$ versus sem dor (controle).

5. DISCUSSÃO

Nossos dados evidenciam que os pacientes em estádios iniciais da doença obtiveram melhores escores nos questionários do que os pacientes em estádios avançados. Além disso, foi observado que quanto maior a intensidade da dor pior foi a qualidade de vida e os sintomas desses pacientes. E, os níveis de TNF α e PCR em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com dor foram maiores quando comparados aos pacientes sem dor e controle, antes do início de qualquer terapia antineoplásica.

A dor do câncer é classificada em 3 categorias: gerada pelo tumor, pelo tratamento ou não relacionada ao câncer (Benoliel et al., 2007). Entretanto, podemos excluir a dor gerada pelo tratamento pelo motivo de que nossos pacientes foram avaliados antes do início de qualquer terapia antineoplásica. O crescimento do tumor talvez cause dor pela compressão e invasão de tecidos vizinhos, incluindo músculos, ossos, nervos periféricos e também porque a cabeça e o pescoço possuem grande suprimento de sangue e de nervos que talvez afetem o crescimento do tumor e a dor (Benoliel et al., 2007; Vecht et al., 1992).

Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço em estádios avançados do tumor mostraram maior prejuízo nas escalas funcionais (físico, desempenho de atividades e social) e de sintomas (dor, fadiga, perda de peso, deglutição, comer social, contato social, saliva espessa e problemas dentários), o que está de acordo com estudos anteriores (Borggreven et al., 2007; Rogers et al., 2002; Hammerlid et al., 2001) e também mostra uma forte correlação negativa entre o estágio do tumor e qualidade de vida. Em relação à localização do tumor, apesar dos pacientes com tumor na cavidade oral tiveram maior prevalência de pacientes com dor moderada a intensa, esta diferença não foi significativa, o que é difícil comparar por causa da falta de estudos anteriores sobre o impacto da intensidade da dor nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que ainda não se submeteram à nenhuma terapia antineoplásica.

Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço com dor moderada a intensa relataram altos níveis de interferência com todas as escalas de funcionamento (físico, emocional, cognitivo, social e desempenho de atividades), estado global de saúde/QV e escala de sintomas (fadiga, insônia, perda de apetite e constipação) do questionário QLQ-C30. Enquanto os pacientes sem dor mostraram melhores resultados nessas escalas. Podemos dizer o mesmo para o módulo QLQ-H&N35, pois a maioria dos sintomas (deglutição, fala, comer social, contato social, problemas dentários, trismo, xerostomia, saliva espessa, mal estar, perda de peso) mostrou o pior escore (indicando alto nível de problemas) nos pacientes com dor moderada a intensa. Sendo assim, nossa investigação confirma a hipótese de que o aumento da dor está relacionado à redução da qualidade de vida e aumento dos sintomas nesses pacientes, mesmo antes do início de qualquer terapia antineoplásica.

Ainda que estudos anteriores mostrem que o câncer de cabeça e pescoço tem a maior prevalência de dor (van den Beuken-van Everdingen et al., 2007), profissionais da saúde ainda direcionam o cuidado do paciente para cirurgias e procedimentos pós-operatórios, negligenciando o controle dos sintomas (Chen et al., 2010). Além disso, o tratamento paliativo é iniciado apenas no estágio final da doença e o tempo médio entre o início desse tratamento até a morte dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço é de 21,9 dias, sugerindo que esses pacientes são submetidos ao tratamento paliativo para o câncer muito tarde (Lin et al., 2011). A maioria dos pacientes (85%) inseridos no tratamento paliativo nesse mesmo estudo admitiram que tinham controle inadequado da dor antes da admissão no hospital (Lin et al., 2011). Portanto, nossos resultados exaltam a importância de se iniciar o acompanhamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço o quanto antes para que se direcione o tratamento dos sintomas e, assim, podendo melhorar a resposta desses pacientes a terapia antineoplásica.

A média de idade e a maior prevalência de indivíduos do gênero masculino encontrado no nosso estudo estão de acordo com as estatísticas e a identificação da maioria dos pacientes serem tabagistas (65,4%) e etilistas

(61,4%), corrobora com estudos que colocam o tabagismo e etilismo como principais fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço (Hashibe et al., 2009; Lubin et al., 2009), aumentando 30 vezes o risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer. Sendo que o tabagismo é responsável por cerca de 42% dos óbitos por essa neoplasia e o etilismo corresponde à aproximadamente 16% dos óbitos (INCA, 2011).

A baixa escolaridade encontrada entre os pacientes (apenas 13,3% com ensino médio e superior completo) pode afetar o acesso a medidas de prevenção e diagnóstico precoce, o entendimento do paciente em relação ao tratamento e, assim dificultar o sucesso terapêutico (Maybury et al., 2012). Podendo ser um dos motivos pelo qual a maioria dos pacientes que foram atendidos nesse serviço público estavam em estágio avançado da doença (III/IV, 65,4%).

No presente estudo a avaliação da intensidade da dor foi extraída do item 5 do BPI (dor média) ao invés de usar a média dos itens 3, 4, 5 e 6. Pelo motivo de que é essa intensidade que nos interessa, pois é a dor que o paciente vivencia a maior parte do tempo e também está de acordo com outros estudos (Holen et al., 2008; Fredheim, 2006; Klepstad, 2003). A segunda parte do BPI que avalia a interferência da dor em aspectos da vida do paciente não foi utilizada pois essa avaliação foi realizada pelo questionário EORTC.

A dor do câncer é resultado de diversos mecanismos, incluindo a ativação primária de nociceptores viscerais ou somáticos pelo tumor primário (dor nociceptiva), infiltração do tumor em tecidos adjacentes, obstrução de vasos sanguíneos, ou como resultado de dano ao SNP ou SNC (dor neuropática). Sendo que estudos sugerem que a inflamação causada pelos mediadores induzidos pelo tumor, como as citocinas e PCR (Laird et al., 2011; Schmidt et al., 2010; Maier & Watkins, 2003; Watkins et al., 1995), talvez sejam um mecanismo potencial para a dor relacionada ao câncer. Embora o mecanismo molecular exato pelo qual as citocinas influenciam a dor não está totalmente elucidado, estudos sugerem que as citocinas liberadas durante a inflamação ou

lesão tecidual (como no processo de câncer) modificam a atividade dos nociceptores contribuindo para a hiperalgesia (Reyes-Gibby et al., 2007).

Há evidências na literatura que explicam o envolvimento do TNF α não só na progressão do tumor (Lin & Karin, 2007; Mocellin et al., 2005; Jablonska et al., 1997), mas também no processo da dor no câncer (Schmidt et al., 2010; Constantin et al., 2008; Wacnik et al., 2005). O nosso estudo demonstrou pela primeira vez que os níveis de TNF α estavam aumentados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com dor quando comparados ao grupo sem dor e controle, antes do início da terapia antineoplásica.

Em circunstâncias fisiológicas o TNF α desempenha um importante papel na regulação do crescimento e diferenciação de células, nas respostas às infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias, mas, por outro lado, sua superexpressão está implicada no processo de várias doenças (Bertazza & Mocellin, 2010), inclusive na dor no câncer. Sabe-se que vários medicamentos podem interferir no nível de TNF α , mas na nossa amostra nenhum paciente estava em terapia com glicocorticóides, imunossupressores ou medicamentos antagonistas do TNF α .

TNF α é uma potente citocina pró-inflamatória com um papel principal na iniciação da cascata de ativação de outras citocinas por meio da ativação de segundos mensageiros, como o fator de transcrição nuclear kappa B (NF κ B), o qual inicia a transcrição de genes para IL-1, IL-6 e o próprio TNF α (Tanabe et al., 2010). Ele estimula as células imunológicas que produzem agentes nociceptivos que interagem com os nociceptores aferentes primários no microambiente do câncer (Schmidt et al., 2010). Um importante papel do TNF α na hiperalgesia mecânica no câncer foi demonstrado em ratos com células de fibrosarcoma, onde foi encontrado altos níveis de TNF α no tumor e a injeção intraplantar de TNF α induziu hiperalgesia mecânica. Sendo que quando administraram o etanercept (antagonista TNF α) no local do tumor, essa hiperalgesia foi reduzida, mas essa administração sistêmica não foi eficaz

(Wacnik et al., 2005). Sugerindo que a produção local de TNF α talvez contribua para a nocicepção induzida pelo tumor.

Em outro estudo os níveis de TNF α e outras citocinas foram mensurados em cultura de célula e em amostras de tumores de ratos com células de carcinoma de pulmão. Concentrações patológicas de TNF α , e não de IL-1 β , foram encontrados nas amostras de tumores. Nesse estudo o tratamento com etanercept eliminou a hiperalgesia térmica relacionada ao câncer e sugeriu que o receptor TNFR2 teve um importante papel no desenvolvimento dessa hiperalgesia via *upregulation* dos receptores TRPV1 (Constantin et al., 2008).

O TNF α exerce seus efeitos algícos tanto na periferia por meio da indução de outros fatores inflamatórios, mas também central. Estudos sugerem que lesões em nervos periféricos estão associados com rápida resposta imunológica caracterizada por liberação endógena de TNF α das células de Schwann, mastócitos e macrófagos (Sacerdote et al., 2008; Raghavendra et al., 2004). O TNF α , por sua vez, induz a fosforilação da JNK1 (janus quinase) e ativa o NF κ B nos astrócitos levando à liberação da proteína quimiotática de monócitos (CCL2). A CCL2 age no seu respectivo receptor (CCR2) nos neurônios e interage positivamente com os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolapropionico) o que propicia influxo citoplasmático de Ca⁺⁺ acoplado ao influxo de Na⁺ e efluxo de K⁺ com consequente despolarização prolongada e hiperalgesia (Ren & Dubner, 2010; Teixeira, 2001).

Além disso, segundo Jin & Gereau 2006, o efeito do TNF α no gânglio da raiz dorsal pode ser por meio da fosforilação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38 e, talvez, essa fosforilação cause alodinia mecânica via canais de Na⁺ resistente ao TTX (tetrodotoxina). Nos neurônios do hipocampo o TNF α promove maior expressão da subunidade GluR1 (receptor de glutamato 1) de receptores AMPA na superfície celular o que resulta no aparecimento rápido de canais AMPA permeáveis ao Ca⁺⁺ modulando a função sináptica (Ogoshi et al., 2005). Portanto, são vários os mecanismos em que

essa citocina pode estar envolvida na dor, entretanto, no nosso estudo, não podemos elucidar por qual mecanismo molecular essa citocina está envolvida na hiperalgesia, pois apenas medimos o seu nível.

No câncer de cabeça e pescoço, estudos em humanos revelam o aumento dos níveis de IL-6, IL-8, IL-10 e TNF α e baixo nível de IL-12 (Hoffmann et al., 2007; Jebreel et al., 2007; Sparano et al., 2004; Chen et al., 1999; Jablonska et al., 1997). Um estudo mais recente mostrou que níveis altos de citocinas, inclusive de TNF α , foram encontrados na saliva de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com radioterapia (Citrin et al., 2012), mas esse resultado não foi relacionado com a dor e o estudo foi realizado durante a terapia antineoplásica. Entretanto, em outro estudo, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de TNF α no soro e na saliva de pacientes com câncer oral quando comparado aos controles, mas níveis altos de IL-1 β e IL-6 na saliva foram encontrados (Brailo et al., 2012).

Além disso, há estudos associando o TNF α com outros sintomas do câncer como fadiga, insônia, perda de apetite (caquexia) e prejuízo cognitivo (Clinton et al., 2011; Meyers et al., 2005; Meyers et al., 2002; Kurzrock, 2001) e nossos pacientes também relataram alto nível de fadiga, insônia, perda de apetite e prejuízo cognitivo. E, tendo conhecimento de que tratamentos com cisplatina, paclitaxel ou radioterapia aumentam os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e TNF α (Zaks-Zilberman et al., 2001; Okamoto et al., 2000; Ibuki & Goto; 1999; Galdiero et al., 1994; Basu & Sodhi, 1992; Gan et al., 1992), as intervenções podem ser adaptadas para aqueles pacientes com alto nível de sintomatologia.

Outro biomarcador avaliado no presente estudo foi o PCR, que apresentou altos níveis entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço com dor quando comparado aos níveis dos pacientes sem dor e dos controles. Diante dos dados da literatura que sugerem que a síntese de PCR nos hepatócitos pode ser regulada por citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e TNF α (Kruse et al., 2010), e que o próprio TNF α pode estimular a produção hepática

de PCR (Mortensen, 2001) e, ainda, existe um aumento da PCR no pré-operatório de pacientes com carcinoma de células escamosas da cavidade oral e de cabeça e pescoço (Peter et al., 2013; Chen et al., 2011; Khandavilli et al., 2009), podemos sugerir que a PCR pode servir como marcador de ação do TNF α .

Em um estudo, a dor do câncer em pacientes foi positivamente relacionada à PCR, mas o tipo de câncer não era de cabeça e pescoço e também os pacientes já tinham sido submetidos ao tratamento (Laird et al., 2011). Além disso, a PCR e a dor do câncer podem ser influenciados por vários fatores. A PCR pode estar relacionada ao tamanho do tumor, caquexia, duração da doença e o próprio estado inflamatório que está presente no câncer. A dor pode ser influenciada pelo local do tumor primário, a terapia antineoplásica e os analgésicos (Laird et al., 2011). Outro estudo mais recente (Starkweather et al., 2013) em pacientes com câncer de mama antes da terapia antineoplásica, relacionou vários fatores inflamatórios com a dor, e os níveis de PCR em mulheres com câncer e dor se mostrou alto em comparação com as mulheres com câncer sem dor. Assim, nossos resultados mostram pela primeira vez um nível alto de PCR em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com dor quando comparados com os pacientes sem dor e controle.

Apesar de ser um exame de rotina, a PCR é realizada antes do tratamento apenas nos pacientes com esse tipo de câncer que irão se submeter à cirurgia e o TNF α não é um exame clínico de rotina, assim nossos dados necessitam de mais investigações para compreender os mecanismos de indução e manutenção da dor para subsidiar a formulação de fármacos que possam inibir a ação ou síntese desses biomarcadores e resultar em alívio da dor, ou justificar o pedido de exames que possam ajudar no manejo da dor.

Por fim, o presente estudo não permite afirmar que a dor foi resultante do aumento do TNF α e da PCR. Mas, provavelmente esses biomarcadores teriam grande importância na dor dos pacientes câncer de cabeça e pescoço, o que justifica a melhor compreensão da sua participação na indução e manutenção

desta dor, para que futuramente possam ser alvos para novos fármacos e resultar em melhora do manejo da dor e da qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

6. CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando são diagnosticados e atendidos pela primeira vez antes do início da terapia antineoplásica apresentam-se:

- em estádios avançados da doença;
- um alto nível de sintomas;
- baixa qualidade de vida quando apresentam dor moderada a intensa;
- e aumento dos biomarcadores TNF α e da PCR no soro.

Assim, se faz necessário que o controle da dor desses pacientes seja iniciado o quanto antes e que medidas de prevenção e diagnóstico precoce sejam preconizadas nas ações da saúde pública do Estado para que a detecção dos tumores seja na fase inicial onde as chances de cura são maiores e que isso dê uma qualidade de vida melhor à população.

7. REFERÊNCIAS

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-376.

Anderson KO. Assessment Tools for the Evaluation of Pain in the Oncology Patient. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11:259-264.

Bakitas M. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res.* 2007;56:323-331.

Basbaum A, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell.* 2009;139:267-284.

Basu S, Sodhi A. Increased release of interleukin-1 and tumor necrosis factor by interleukin-2-induced lymphokine activated killer cells in the presence of cisplatin and FK-565. *Immunol Cell Biol.* 1992;70:15-24.

Benoliel R, Epstein J, Eliav E, et al. Orofacial pain in cancer: part I. Mechanisms. *J Dent Res.* 2007;86:491-505.

Bertazza L, Mocellin S. The Dual Role of Tumor Necrosis Factor (TNF) in Cancer Biology. *Curr Med Chem.* 2010;17:3337-3352

Bjordal K, de Graeff A, Fayers P, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer.* 2000;36:1796-17807.

Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and

Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol.* 1999;17:1008-1019.

Black B, Herr K, Fine P, et al. The Relationships among Pain, Nonpain Symptoms, and Quality of Life Measures in Older Adults with Cancer Receiving Hospice Care. *Pain Med.* 2011;12:880-889.

Bland J, Altman D. Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ.* 1997;314:572.

Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, et al. Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:651-657.

Brailo V, Vucicevic-Boras V, Lukac J, et al. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17:e10-15

Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of The European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 3:239-255.

Chen HH, Chen IH, Liao CT, et al. Preoperative circulating C-reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: a retrospective clinical study. *Clin Otolaryngol.* 2011;36:147-153.

Chen SC, Yu WP, Chu TL, et al. Prevalence and correlates of supportive care needs in oral cancer patients with and without anxiety during the diagnostic period. *Cancer Nurs.* 2010;33:280-289.

Chen Z, Malhotra PS, Thomas GR, et al. Expression of proinflammatory and proangiogenic cytokines in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 1999;5:1369-1379.

Citrin DE, Hitchcock YJ, Chung EJ, et al. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiat Oncol*. 2012;26:7-64.

Cleeland C, Ryan K. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:129-138.

Clinton JM, Davis CJ, Zielinski MR, et al. Biochemical regulation of sleep and sleep biomarkers. *J Clin Sleep Med*. 2011;7:S38-42.

Connelly ST, Schmidt BL . Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Pain*. 2004;5:505-510.

Constantin CE, Mair N, Sailer CA, et al. Endogenous tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) requires TNF receptor type 2 to generate heat hyperalgesia in a mouse cancer model. *J Neurosci*. 2008;28:5072-5081.

Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-867.

Crumley A.B., McMillan D.C., McKernan M, et al. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1568-1571.

Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, et al. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin- 4. *Br J Pharmacol*. 1999;126:45-50.

Cunha T, Verri WJ, Silva J, Poole S, Cunha F, Ferreira S. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:1755-1760.

Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:742-780.

Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24:9-17.

Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck.* 1999;21:1-11.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3 ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2001. 73p.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893-2917.

Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendoza TR, et al. Validation of Brief Pain Inventory to Brazilian patients with pain. *Sup Care Cancer.* 2011;19:505-511.

Fredheim OM, Kaasa S, Dale O, et al. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study. *Palliat Med.* 2006;20:35-41.

Galdiero M, Cipollaro de l'Ero G, Folgore A, et al. Effects of irradiation doses on alterations in cytokine release by monocytes and lymphocytes. *J Med.* 1994;25:23-40.

Gan XH, Jewett A, Bonavida B. Activation of human peripheral blood-derived monocytes by cis-diamminedichloro platinum: enhanced tumoricidal activity and secretion of tumor necrosis factor-alpha. *Nat Immun.* 1992;11:144-155.

Gockel I, Dirksen K, Messow CM, et al. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in

squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3746-3750.

Gouvea SA, Nogueira MX, Oliveira ZFL, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer bucal em um hospital oncológico: predomínio de doença localmente avançada. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2010;39:261-265.

Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis. *Laryngoscope.* 2001;111:669-680.

Hao S, Mata M, Glorioso JC, et al. HSV-mediated expression of interleukin-4 in dorsal root ganglion neurons reduces neuropathic pain. *Mol Pain.* 2006;17:2-6.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541-545.

Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2005;103:1856-1864.

Hauser C, Stockler M, Tattersall M. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Sup Care Cancer.* 2006;14:999-1011.

Heikkila K, Ebrahim S, Rumley A, et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with survival in women with and without cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007;16:1155-1159.

Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:710-714.

Hoffmann TK, Sonkoly E, Homey B, et al. Aberrant cytokine expression in serum of patients with adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2007;29:472-478.

Holen JC, Lydersen S, Klepstad P, et al. The Brief Pain Inventory: pain's interference with functions is different in cancer pain compared with non cancer chronic pain. *Clin J Pain.* 2008;24:219-225.

IASP (International Association for the Study of Pain). Pain terms: A current list with definitions and notes on usage. *Pain.* 1986;3:S216-221.

Ibuki Y, Goto R. Contribution of inflammatory cytokine release to activation of resident peritoneal macrophages after in vivo low-dose gamma-irradiation. *J Radiat Res.* 1999;40:253-262.

INCA (Instituto Nacional de Câncer). Brasil. Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 124p.

INCA (Instituto Nacional de Câncer). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118p.

Jablonska E, Piotrowski L, Grabowska Z. Serum Levels of IL-1b, IL-6, TNF-a, sTNF-RI and CRP in Patients with Oral Cavity Cancer. *Pathol Oncol Res.* 1997;3:126-129.

Jebreel A, Mistry D, Loke D, et al. Investigation of interleukin 10, 12 and 18 levels in patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2007;121:246-252.

Jin X, Gereau RW. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci.* 2006;26:246-255.

Junger H, Sorkin LS. Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNFalpha. *Pain.* 2000;85:145-151.

Khandavilli SD, Ceallaigh PO, Lloyd CJ, et al. Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2009;45:912-914

Kleinschnitz C, Brinkhoff J, Zelenka M, et al. The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *J Neuroimmunol.* 2004;149:77-83.

Klepstad P, Borchgrevink PC, Dale O, et al. Routine drug monitoring of serum concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide do not predict clinical observations in cancer patients. *Palliat Med.* 2003;17:679-687.

Konsman J, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci.* 2002;25:154-159.

Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, et al. Proinflammatory Cytokines in Patients with Neuropathic Pain Treated with Tramadol. 2009;59:297-303.

Kruse AL, Luebbbers HT, Grätz KW. C-reactive protein levels: a prognostic marker for patients with head and neck cancer? *Head Neck oncol.* 2010;2:2-21.

Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer.* 2001;15:1684-1688.

Laird BJ, Scott AC, Colvin LA, et al. Cancer pain and its relationship to systemic inflammation: an exploratory study. *Pain*. 2011;152:460-463.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000;127:117-126.

Lin YL, Lin IC, Liou JC. Symptom patterns of patients with head and neck cancer in a palliative care unit. *J Palliat Med*. 2011;14:556-559.

Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:1175-1183.

Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137:473-477.

Lu CH, Chao PC, Borel CO, et al. Preincisional intravenous pentoxifylline attenuating perioperative cytokine response, reducing morphine consumption, and improving recovery of bowel function in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Anesth Analg*. 2004;99:1465-1471.

Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2009;170:937-947.

Machelska H. Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides*. 2007;41:355-363.

Maier SF, Watkins LR. Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behav Immun*. 2003;17:S125-131.

Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-444.

Mantyh P. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:797-809.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:521-532.

Maybury C, Horowitz AM, Goodman HS. Outcomes of oral cancer early detection and prevention statewide model in Maryland. *J Public Health Dent*. 2012;72:S34-38.

Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788-793.

Meyers CA, Seabrooke LF, Albitar M, et al. Association of cancer-related symptoms with physiological parameters. *J Pain Symptom Management*. 2002;24:359-361.

Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, et al. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;194:417-449.

Milligan ED, Langer SJ, Sloane EM, et al. Controlling pathological pain by adenovirally driven spinal production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Eur J Neurosci*. 2005;21:2136-2148.

Mocellin S, Rossi CR, Pilati P, et al. Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16:35-53.

Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res*. 2001;24:163-176.

MS (Ministério da Saúde). TNM: classificação de tumores malignos. 6 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p.

Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, et al. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg*. 1998;176:335-338.

Obata H, Eisenach JC, Hussain H, et al. Spinal glial activation contributes to postoperative mechanical hypersensitivity in the rat. *J Pain*. 2006;7:816-822.

Ogoshi F, Yin HZ, Kuppumbatti Y, et al. Tumor necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) induces rapid insertion of Ca²⁺-permeable alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA)/kainate (Ca-A/K) channels in a subset of hippocampal pyramidal neurons. *Exp Neurol*. 2005;193:384-393.

Okamoto M, Ohe G, Oshikawa T, et al. Induction of cytokines and killer cell activities by cisplatin and 5-fluorouracil in head and neck cancer patients. *Anticancer Drugs*. 2000;11:165-173.

Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61:260-265.

OMS (Organização Mundial de Saúde). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-1409.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.

Peter F, Wittekindt C, Finkensieper M, et al. Prognostic impact of pretherapeutic laboratory values in head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:171-178.

Pries R, Nitsch S, Wollenberg B. Role of cytokines in head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:1195-203.

Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. *Eur J Neurosci.* 2004;20:467-473.

Ren K, Dubner. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med.* 2010;16:1267-1276.

Reyes-Gibby CC, Spitz M, Wu X, et al. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2745-2751.

Rocha AP, Kraychete DC, Lemonica L, et al. Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57:94-105.

Rogers SN, Lowe D, Fisher SE, et al. Health-related quality of life and clinical function after primary surgery for oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40:11-18.

Sacerdote P, Franchi S, Trovato AE. Transient early expression of TNF-alpha in sciatic nerve and dorsal root ganglia in a mouse model of painful peripheral neuropathy *Neurosci Lett.* 2008;436:210-213.

Sato J, Yamazaki Y, Satoh A, Onodera-Kyan M, Abe T, Satoh T, Notani K, Kitagawa Y. Pain may predict poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111:587-592.

Schäfers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain.* 2003;104:579-588.

Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:237-243.

Schestatsky P, Nascimento OJ. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67:741-749.

Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, et al. Mechanism of cancer pain. *Mol Interv.* 2010;10:164-178.

Serlin R, Mendoza T, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain.* 1995;61:277-284.

Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:887-899.

Sherman CA, Simonton S, Adams DC, et al. Assessing Quality of Life in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:459-467.

Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006, 24:5216-5222.

Sommer C, Schäfers M, Marziniak M, et al. Etanercept reduces hyperalgesia in experimental painful neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2001;6:67-72.

Sommer C, White F. Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, et al. *Pharmacology of Pain.* 1st Ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302.

Sparano A, Lathers DM, Achille N, et al. Modulation of Th1 and Th2 cytokine profiles and their association with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;131:573-576.

Starkweather AR, Lyon DE, Schubert CM. Pain and inflammation in women with early-stage breast cancer prior to induction of chemotherapy. *Biol Res Nurs.* 2013;15:234-241.

Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, et al. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 synthesis in glioma cells. *J Neuroinflammation.* 2010;6:7-16.

Taskinen HS, Olsson T, Bucht A, et al. Peripheral nerve injury induces endoneurial expression of IFN-gamma, IL-10 and TNF-alpha mRNA. *J Neuroimmunol.* 2000;102:17-25.

Teixeira MJ. Mecanismos de ocorrência de dor. *Rev Med.* 2001;80:22-62.

Uçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, et al. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007b;69:42-49.

Uçeyler N, Tschärke A, Sommer C. Early cytokine expression in mouse sciatic nerve after chronic constriction nerve injury depends on calpain. *Brain Behav Immun.* 2007a;21:553-560.

Uçeyler N, Schäfers M, Sommer C. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Exp Brain Res.* 2009;196:67-78.

Vale M, Marques J, Moreira C, et al. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan-induced knee joint incapacitation in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304:102-108.

van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18:1437-1449.

Vartanian JG, Carvalho AL, Furia CLB, et al. Questionnaires validated in the Brazilian population for evaluation of the Quality of Life in patients with head and neck cancer. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2007;36:108-115.

Vecht CJ, Hoff AM, Kansen PJ, et al. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. *Cancer.* 1992;70:178-84.

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-1357.

von Gunten CF. Pathophysiology of pain in cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:S12-18.

Wacnik PW, Eikmeier LJ, Simone DA, et al. Nociceptive characteristics of tumor necrosis factor-alpha in naive and tumor-bearing mice. *Neuroscience.* 2005;132:479-491.

Wagner R, Janjigian M, Myers RR. Anti-inflammatory interleukin- 10 therapy in CCI neuropathy decreases thermal hyperalgesia, macrophage recruitment, and endoneurial TNF-alpha expression. *Pain.* 1998;74:35-42.

Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain.* 1995;63:289-302.

Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev.* 2002;82:981-1011.

Wilson KG, Chochinov HM, Allard P, et al. Prevalence and correlates of pain in the Canadian National Palliative Care Survey. *Pain Res Manag.* 2009;14:365-370.

Yan L, Anderson G, DeWitte M, et al. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer.* 2006;42:793-802.

Zaks-Zilberman M, Zaks TZ, Vogal SN. Induction of proinflammatory and chemokine genes by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol) in murine and human breast cancer cell lines. *Cytokine.* 2001;15:156-165.

Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain.* 1995;63:65-76.

Zelenka M, Schäfers M, Sommer C. Intraneural injection of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha into rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain. *Pain.* 2005;116:257-263

Zhang J, Huang Y. The immune system: a new look at pain. *Chin Med J (Engl).* 2006;119:930-938.

Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:27-37.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA DOR E DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO

Área Temática:

Área 9. A critério do CEP.

Versão: 3

CAAE: 06051212.3.0000.5060

Pesquisador: sonia alves gouvea

Instituição: Centro de Ciências da Saúde ((CCS-UFES))

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 99.242

Data da Relatoria: 26/09/2012

Apresentação do Projeto:

PESQUISA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E CONTROLE DA DOR EM INDIVÍDUOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO EM PARTICIPANTES DO PROGRAMA DE PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE DE CÂNCER DE BOCA HOSPITAL SANTA RITA DECÁSSIA-SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE/ES E NO AMBULATÓRIO HUCAM.

ESTUDO OBSERVACIONAL PARA AVALIAR O PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO COM DOIS GRUPOS UM SAUDÁVEL (CONTROLE) AVALIADO EM UM MOMENTO - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 (GENÉRICO DE QUALIDADE DE VIDA). SERÁ REALIZADA COLETA DE SANGUE PARA AVALIAR FATORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS. O GRUPO DE PORTADORES DE CÂNCER SERÃO AVALIADOS EM DOIS MOMENTOS-1ª CONSULTA E RETORNO (15 A 30 DIAS APÓS A 1ª CONSULTA). SERÁ APLICADO O QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 E O EORTC QLQ-H7N35, SERÁ FEITA COLETA DE SANGUE PARA AVALIAR FATORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS E FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA E PROTEINA C REATIVA E SUA CORRELAÇÃO COM A DOR.

Objetivo da Pesquisa:

AVALIAR O CONTROLE DA DOR E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO.
AVALIAR A EFETIVIDADE DO PROTÓCOLO DE CONTROLE DA DOR E SEU IMPACTO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA
QUANTIFICAR OS MARCADORES E SUA CORRELAÇÃO COM A DOR
IDENTIFICAR OS PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS NO CONTROLE DA DOR

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS- DURANTE A COLETA DE SANGUE
BENEFÍCIOS - MAIOR CONHECIMENTO SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS DAS PESSOAS COM DOR

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

PESQUISA RELEVANTE, METODOLOGIA PROPOSTA ATENDE AOS OBJETIVOS PROPOSTOS

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITÓRIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE ADEQUADO
FOLHA DE ROSTO - OK

Recomendações:

Não existem pendências
Recomendo aprovação do projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

VITORIA, 17 de Setembro de 2012

Assinado por:
Adauto Emmerich Oliveira

8.2 ANEXO 2: Termo de consentimento livre e esclarecido

TCLE- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CASOS

Estudo: Avaliação da dor e da qualidade de vida dos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa para avaliar a qualidade de vida e o nível plasmático de citocinas de pessoas que vivenciam a dor oncológica. Nosso objetivo é avaliar o impacto do câncer, da dor e do uso dos medicamentos para o tratamento da sua dor, caso tenha, sobre a sua qualidade de vida e as citocinas, que são substâncias que podem causar dor. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso afete o tratamento médico que você está recebendo. Por favor, leia cuidadosamente este formulário de consentimento e esclareça com o coordenador da pesquisa no hospital quaisquer dúvidas que você possa ter sobre o estudo antes de assinar este termo.

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que você faça uma entrevista e forneça amostras de sangue. Além disso, nós pediremos sua permissão para coletar informações relevantes do seu prontuário médico. Se você decidir não responder, seja a uma questão específica ou a todas as informações, não sofrerá nenhuma penalidade. Você pode participar da entrevista, mas se recusar a fornecer as amostras biológicas (sangue).

Questionário:

Um entrevistador virá aplicar o questionário enquanto você estiver no hospital. Serão feitas várias perguntas sobre diferentes aspectos de sua vida: sua saúde física, sua vida emocional, seu meio-ambiente, sua idade, a intensidade da sua dor e características dela etc. Você levará, em média, 20 minutos para responder o questionário.

Coleta de sangue:

Será solicitado que você doe uma amostra de sangue enquanto estiver no hospital. Uma enfermeira treinada retirará aproximadamente 5 ml de sangue de uma veia do seu braço, da maneira habitual.

ANÁLISE DE AMOSTRA BIOLÓGICA

O sangue será enviado a laboratório para que possamos saber quanto das substâncias chamadas citocinas tem no seu sangue. As citocinas estão relacionadas com a sensação de dor e, provavelmente, ao crescimento do tumor. Concordando com este estudo você estará autorizando que estas amostras sejam armazenadas por um período de 05 anos, podendo ser solicitada prorrogação deste prazo, para serem utilizadas em investigações futuras. Toda nova pesquisa a ser realizada utilizando estas amostras deverá ser submetida à nova aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

As amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado permanecerá armazenado. Você tem o direito de saber, a qualquer momento, dos resultados de exames realizados em sua amostra, tendo ou não aplicabilidade clínica. Não haverá nenhum custo financeiro para você participar deste estudo e não há nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário e fornecimento da amostra biológica.

DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS

Durante a coleta do sangue, você pode sentir um pouco de dor ou apresentar um hematoma (mancha roxa) no braço, no local onde for realizada a coleta. É possível, mas não provável, que você apresente inchaço ou sangramento no local da punção. Pode também ocorrer um mal-estar relacionado ao medo de agulhas. É improvável que ocorram danos físicos a partir da coleta de sangue. Se estes danos ocorrerem, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O benefício esperado com o estudo está relacionado ao maior conhecimento sobre aspectos sócio-demográficos e clínicos das pessoas com dor oncológica e sobre o valor terapêutico dos remédios usados para o controle da sua dor, pois acreditamos que estes aspectos têm influenciado a sua vida, já que a sua qualidade de vida pode estar relacionada ao estágio da doença e aos aspectos acima citados.

Desta forma, estas informações poderão auxiliar os profissionais de saúde a conhecerem melhor os seus pacientes e utilizarem tratamentos mais eficientes para o controle da sua dor, e assim, melhorar a qualidade da assistência que prestam e a sua qualidade de vida. Sua participação é muito importante para o sucesso desta pesquisa e também poderá trazer benefício às gerações futuras.

GARANTIA DA CONFIDENCIALIDADE

Será realizada a codificação de todo material e informação obtidos, objetivando garantir o sigilo e o respeito à confidencialidade. As informações serão usadas apenas para fins científicos, em conformidade com a legislação do Brasil. Ninguém, exceto os membros da equipe de pesquisa, terá acesso às suas respostas e aos resultados de testes. Seu empregador (patrão) não terá acesso a quaisquer resultados ou informações que você nos fornecer. A amostra biológica não será etiquetada com o seu nome. Seu nome não será divulgado em nenhum relatório ou trabalho científico.

DIREITO A SE RETIRAR DO ESTUDO

Você pode se recusar a participar e/ou retirar o seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento, sem nenhuma penalização ou perda de algum benefício que tenha recebido anteriormente. Se você inicialmente decidir dar seu consentimento para o armazenamento das amostras biológicas para pesquisas futuras, mas depois mudar de idéia e enviar notificação por escrito para o coordenador da pesquisa Dra. Sonia Alves Gouvêa, professora do **Departamento de Ciências Fisiológicas, CCS-UFES**, todos os remanescentes da sua amostra biológica serão então destruídos. A sua decisão sobre esse assunto não afetará o seu tratamento médico ou seu emprego.

CERTIFICAÇÃO

Eu li a explicação sobre o estudo e tive a oportunidade de discutir e esclarecer minhas dúvidas. Ao concordar em participar deste estudo, eu não renuncio a nenhum direito que possa ser relativo ao acesso e divulgação dos meus dados. Eu concordo em participar das partes do estudo onde está assinalado "sim" e recuso-me a participar das partes do estudo onde está assinalado "não". Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

SIM	NÃO	Parte do estudo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Entrevista
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coleta e teste do sangue
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Acesso aos prontuários médicos

Assinatura do participante Data

Assinatura da testemunha Data

Nome

Nome da testemunha

Nome e assinatura do Pesquisador

Responsável _____ Data: _____

Nós agradecemos a sua colaboração nesse importante projeto de pesquisa. Se você tiver dúvidas sobre este estudo, você pode telefonar para a Dra. Sonia Alves Gouvêa, professora do Departamento de Ciências Fisiológicas, CCS-UFES, no telefone (27) 3335-7333 (email: gouveasa@yahoo.com.br) ou através do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP: Telefone - 3335-7211 e E-mail: www.ccs.ufes.br/cep ou

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTROLES

Estudo: Avaliação da dor e da qualidade de vida dos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa para avaliar a qualidade de vida e o nível plasmático de citocinas de pessoas que vivenciam a dor oncológica. Nosso objetivo é avaliar o impacto do câncer, da dor e do uso dos medicamentos para o tratamento da sua dor, caso tenha, sobre a sua qualidade de vida e a citocinas, que são substâncias que podem causar dor. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso afete o tratamento médico que você está recebendo. Por favor, leia cuidadosamente este formulário de consentimento e esclareça com o coordenador da pesquisa no hospital quaisquer dúvidas que você possa ter sobre o estudo antes de assinar este termo.

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que você faça uma entrevista e forneça amostras de sangue. Além disso, nós pediremos sua permissão para coletar informações relevantes do seu prontuário médico. Se você decidir não responder, seja a uma questão específica ou a todas as informações, não sofrerá nenhuma penalidade. Você pode participar da entrevista, mas se recusar a fornecer as amostras biológicas (sangue).

Questionário:

Um entrevistador virá aplicar o questionário enquanto você estiver no hospital. Serão feitas várias perguntas sobre diferentes aspectos de sua vida: sua saúde física, sua vida emocional, seu meio-ambiente, sua idade, a intensidade da sua dor e características dela etc. Você levará, em média, 20 minutos para responder o questionário.

Coleta de sangue:

Será solicitado que você doe uma única amostra de sangue. Uma enfermeira treinada retirará aproximadamente 5 ml de sangue de uma veia do seu braço, da maneira habitual.

ANÁLISE DE AMOSTRA BIOLÓGICA

O sangue será enviado ao laboratório para que possamos saber quanto das substâncias chamadas citocinas tem no seu sangue. Estas serão relacionadas com as citocinas dos pacientes com carcinoma. Concordando com este estudo você estará autorizando que estas amostras sejam armazenadas por um período de 05 anos, podendo ser solicitada prorrogação deste prazo, para serem utilizadas em investigações futuras. Toda nova pesquisa a ser realizada utilizando estas amostras deverá ser submetida à nova aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

A amostra biológica obtida será utilizada apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado permanecerá armazenado. Você tem o direito de saber, a qualquer momento, dos resultados de exames realizados em sua amostra biológica, tendo ou não aplicabilidade clínica. Não haverá nenhum custo financeiro para você participar deste estudo e não há nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário e fornecimento das amostras biológicas.

DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS

Durante a coleta do sangue, você pode sentir um pouco de dor ou apresentar um hematoma (mancha roxa) no braço, no local onde for inserida a agulha. É possível, mas não provável, que você apresente inchaço ou sangramento no local da punção. Pode também ocorrer um mal-estar relacionado a agulhas. É improvável que ocorram danos físicos a partir da coleta de sangue. Se estes danos ocorrerem, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O benefício esperado com o estudo está relacionado ao maior conhecimento sobre aspectos sócio-demográficos e clínicos das pessoas com dor oncológica e sobre o valor terapêutico dos remédios usados para o controle da sua dor, pois acreditamos que estes aspectos têm influenciado a sua vida, já que a sua qualidade de vida pode estar relacionada ao estágio da doença e aos aspectos acima citados.

Desta forma, estas informações poderão auxiliar os profissionais de saúde a conhecerem melhor os seus pacientes e utilizarem tratamentos mais eficientes para o controle da sua dor, e assim, melhorar a qualidade da assistência que prestam e a sua qualidade de vida. Sua participação é muito importante para o sucesso desta pesquisa e também poderá trazer benefício às gerações futuras.

GARANTIA DA CONFIDENCIALIDADE

Será realizada a codificação de todo material e informação obtida, objetivando garantir o sigilo e o respeito à confidencialidade. As informações serão usadas apenas para fins científicos, em conformidade com a legislação do Brasil. Ninguém, exceto os membros da equipe de pesquisa, terá acesso às suas respostas e aos resultados de testes. Seu empregador (patrão) não terá acesso a quaisquer resultados ou informações que você nos fornecer. A amostra biológica não será etiquetada com o seu nome. Seu nome não será divulgado em nenhum relatório ou trabalho científico.

DIREITO A SE RETIRAR DO ESTUDO

Você pode se recusar a participar e/ou retirar o seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento, sem nenhuma penalização ou perda de algum benefício que tenha recebido anteriormente. Se você inicialmente decidir dar seu consentimento para o armazenamento da amostra biológica para pesquisas futuras, mas depois mudar de idéia e enviar notificação por escrito para o coordenadora da pesquisa Dra. Sonia Alves Gouvêa, professora do **Departamento de Ciências Fisiológicas, CCS-UFES**, todos os remanescentes da sua amostra biológica serão então destruídos. A sua decisão sobre esse assunto não afetará o seu tratamento médico ou seu emprego.

CERTIFICAÇÃO

Eu li a explicação sobre o estudo e tive a oportunidade de discutir e esclarecer minhas dúvidas. Ao concordar em participar deste estudo, eu não renuncio a nenhum direito que possa ser relativo ao acesso e divulgação dos meus dados. Eu concordo em participar das partes do estudo onde está assinalado "sim" e recuso-me a participar das partes do estudo onde está assinalado "não". Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

SIM	NÃO	Parte do estudo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Entrevista
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coleta e testes em amostras de sangue
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Acesso aos prontuários médicos

Assinatura do Participante _____

Data _____

Assinatura da testemunha _____

Data _____

Nome do Participante _____

Nome da testemunha _____

Nome e assinatura do Pesquisador

Responsável _____ Data: _____

Nós agradecemos a sua colaboração nesse importante projeto de pesquisa. Se você tiver dúvidas sobre este estudo, você pode telefonar para a Dra. Sonia Alves Gouvêa, professora do Departamento de Ciências Fisiológicas, CCS-UFES, no telefone (27) 3335-7333 (email: gouveasa@yahoo.com.br) ou através do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP: Telefone - 3335-7211 e E-mail: www.ccs.ufes.br/cep ou

8.3 ANEXO 3: Questionário BPI

ESTUDO N°: _____ NÃO ESCREVA ACIMA DESTA LINHA HOSPITAL N°: _____

Pequeno questionário sobre dor (Versão simplificada)

Data: ____/____/____ Hora: _____

Nome: _____
Sobrenome completo Nome


1. Ao longo da vida, a maioria das pessoas sente dores de vez em quando (tais como dores de cabeça, entorses, dores de dente). Hoje você sentiu alguma dor diferente destas dores habituais?

1. Sim 2. Não

2. Pinte no desenho os lugares onde você sente dor. Faça um "X" no lugar que dói mais.

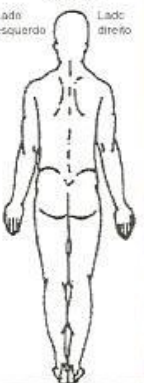
De frente

Lado direito Lado esquerdo



De costas

Lado esquerdo Lado direito



3. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que melhor representa a dor **mais forte** que você sentiu durante as últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhuma dor A dor mais forte que você consegue imaginar

4. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que melhor representa a dor **mais fraca** que você sentiu durante as últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhuma dor A dor mais forte que você consegue imaginar

5. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que, **em média**, melhor representa sua dor.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhuma dor A dor mais forte que você consegue imaginar

6. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que melhor representa a dor que você está sentindo **agora**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nenhuma dor A dor mais forte que você consegue imaginar

Página 1 de 2

ESTUDO N°: _____ NÃO ESCREVA ACIMA DESTA LINHA HOSPITAL N°: _____

Data: ____/____/____ Hora: _____

Nome: _____
Sobrenome completo Nome

7. Quais são os tratamentos que você está fazendo ou os remédios que você está tomando para dor?

8. Durante as últimas 24 horas, o quanto a sua dor **melhorou** por causa dos remédios que você está tomando ou dos tratamentos que você está fazendo? Por favor, faça um círculo em torno da porcentagem que melhor representa o quanto a sua dor melhorou?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Nenhuma Melhora total
melhora total

9. Faça um círculo em torno do número que melhor representa o quanto, durante as últimas 24 horas, a sua dor interferiu em:

A. Suas atividades em geral

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

B. Seu humor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

C. Sua capacidade de andar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

D. Seu trabalho normal (inclui o trabalho fora de casa e o trabalho doméstico)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

E. Seu relacionamento com outras pessoas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

F. Seu sono

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

G. Seu prazer de viver

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
interferiu

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
All rights reserved

BR

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

8.5 ANEXO 5: Questionário EORTC QLQ-H&N35

**EORTC QLO – H&N35**

As vezes os pacientes relatam que possuem alguns sintomas ou problemas referentes a sua enfermidade ou tratamento. Por favor, indique em que medida você sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada. Por favor, assinale com um círculo o que corresponde mais adequadamente ao seu caso.

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Moderado	Muito
31. Você teve dores na sua boca?	1	2	3	4
32. Você teve dor no maxilar superior (parte superior da boca) ou inferior (queixo)?	1	2	3	4
33. Tem ocorrido alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
34. Você tem tido dor em sua garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldade em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldade em engolir alimentos pastosos (ex. purê de batatas)?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldade em engolir alimentos sólidos (ex. arroz, carne)?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você tem engasgado?	1	2	3	4
39. Houve algum problema com seus dentes?	1	2	3	4
40. É difícil abrir a boca?	1	2	3	4
41. Você tem sentido sua boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva era de consistência pegajosa?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldades em sentir os cheiros?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
45. Você tem tido tosse?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Você tem se sentido doente?	1	2	3	4
48. Em relação a sua aparência, você tem se preocupado com a sua condição física?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Moderado	Muito
49. Você teve dificuldade em se alimentar?	1	2	3	4
50. Você teve dificuldade em se alimentar à frente da sua família?	1	2	3	4
51. Você teve dificuldade em se alimentar à frente de outras pessoas?	1	2	3	4
52. Você teve dificuldade em ter prazer em suas refeições?	1	2	3	4
53. Você teve dificuldade em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
54. Você teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Você encontrou dificuldades no convívio com sua família?	1	2	3	4
56. Você encontrou dificuldades no convívio com seu amigos?	1	2	3	4
57. Você teve dificuldade em estar presente em lugares públicos?	1	2	3	4
58. Você encontrou alguma dificuldade em ter contato pessoal com sua família ou amigos?	1	2	3	4
59. Você tem sentido menos interesse sexual?	1	2	3	4
60. Você teve menos prazer sexual?	1	2	3	4

Durante a semana passada:	Não	Sim
61. Você tomou algum medicamento para as dores?	1	2
62. Tomou algum suplemento alimentar (excluindo vitaminas)?	1	2
63. Alimentou-se através de sonda?	1	2
64. Você perdeu peso?	1	2
65. Você ganhou peso?	1	2