

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA MITOMICINA-C NAS
ESTENOSES REFRATÁRIAS PÓS TRATAMENTO DE
NEOPLASIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

ADRIANE GRAICER PELOSO

**Dissertação apresentada à Fundação Antonio
Prudente para obtenção do título de mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Pelosof, Adriane G

**Avaliação da eficácia da Mitomicina-C nas estenoses refratárias
pós tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço** / Adriane Graicer
Pelosof – São Paulo, 2010.

54p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Descritores: 1. NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO.
2. MITOMICINA-C. 3. ESTENOSE ESOFÁGICA. 4. QUALIDADE DE VIDA
5. DISFAGIA. 6. ENDOSCOPIA.

DEDICATÓRIA

Ale, Tefi e Becki, vocês não imaginam o orgulho que eu tenho de vocês!!!!

AGRADECIMENTO

Ao Niki e ao meu pai por sempre me apoiarem.

Aos meus filhos pelo tempo cedido, mesmo que compulsoriamente.

Ao Prof. Dr. Kowalski, por toda paciência, incentivo e disponibilidade. O senhor é mesmo o melhor !

À Clau, porque nós fazemos mesmo uma boa dupla.

À Suely, à Rita à Inês e à Ana por toda atenção, ajuda e “atendimento na urgência” que vocês me deram, sempre que eu precisei.

Ao Dr Rubens Sallum e ao Dr Jose Guilherme Vartanian, que, fazendo parte da banca de qualificação, tanto contribuíram com as valiosas sugestões.

À equipe do Departamento de Fonoaudiologia, pela assessoria e dedicação e a todas as meninas da Pós Graduação, do CEP e da Informática que estão sempre tão disponíveis,

Obrigada

RESUMO

Peloso AG. **Avaliação da eficácia da Mitomicina-c nas estenoses refratárias pós tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço.** São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Introdução: Tumores de cabeça e pescoço geralmente são diagnosticados em fases avançadas de evolução e seu tratamento multi-modal frequentemente resulta em complicações e seqüelas. As estenoses faringoesofágicas resultantes do tratamento desses tumores são freqüentes, ocorrendo em aproximadamente 21% dos casos. O tratamento de escolha é a dilatação endoscópica, mas os resultados são variáveis, com altas taxas de recorrência e necessidade de dilatações repetidas. A aplicação tópica de substâncias que atuam na modulação da resposta cicatricial pode reduzir o índice de reestenose, aumentar o intervalo entre as dilatações ou até fazer com que não seja necessário mais dilatações. **Objetivos:** O objetivo desse trabalho é estudar a eficácia e a segurança da utilização da Mitomicina-C (MMC) associada a dilatações endoscópicas em pacientes tratados com terapia multi-modal para neoplasias avançadas de Cabeça e Pescoço que evoluíram com estenose faringoesofágica refratária ao tratamento convencional. **Metódos:** Este estudo piloto prospectivo foi desenhado para incluir 25 pacientes com estenoses faringoesofágicas refratárias. Após a dilatação endoscópica, foi aplicado, em 6 pacientes, topicamente no local da estenose, gaze embebida com 2 a 3ml de MMC (0,5 mg\ ml) por 5 minutos. Todos os pacientes realizaram estudo videofluoroscópico da deglutição pré e pós procedimento, avaliação de qualidade de vida relacionada à disfagia através do questionário de Swall-QOL e consulta clínica mensal para avaliar efeitos colaterais ou outras complicações. O intervalo de tempo decorrido desde o procedimento com MMC até a recorrência dos sintomas foi aferido. **Resultados:** Com a análise dos resultados dos primeiros 6 pacientes do estudo já foi possível determinar uma diferença estatisticamente significativa

entre os períodos “inter-dilatação” pré e pós a utilização da MMC tópica ($p=0,005$), sem nenhum tipo de complicação. Este fato nos autorizou a reduzir a amostra e concluir o presente estudo. **Conclusão:** A MMC foi segura e eficaz ao aumentar o intervalo entre as dilatações, nas estenoses faringoesofágicas refratárias pós tratamento multimodal para neoplasias de cabeça e pescoço avançadas.

SUMMARY

Peloso AG. **[Evaluating the efficacy of Mitomycin-C in refractory strictures after treatment of head and neck cancer]**. São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Introduction: Head and neck cancers are usually diagnosed in advanced stage and its multi-modal treatment often results in complications and sequels that significantly impair quality of life and increase costs. Pharyngoesophageal strictures after chemoradiotherapy and/or surgery for advanced head and neck cancer are common, with incidence rate of approximately 21%. The gold standard treatment is endoscopic dilation but repeat dilation is often required with high rates of dysphagia recurrence. The topical use of substances that modulate the healing process, consequently reducing the restenosis rate or increasing the interval between dilations may be a good therapeutic option. **Objective:** The aim of this study was to assess the efficacy and safety of local application of Mitomycin C (MMC) at the time of dilation in refractory pharyngoesophageal strictures post head and neck multi-modal cancer treatment. MMC is an antiproliferative agent that inhibits fibroblastic proliferation and has been used for non-neoplastic treatments in many different medical fields. **Methods:** This pilot prospective study was designed to include 25 patients with refractory pharyngoesophageal stenosis. Refractory strictures are defined as any kind of luminal cicatricial or fibrosis that results in clinical symptoms of dysphagia that could not be successfully remediate with endoscopic dilatation over 3 sessions at 3-weeks interval. After an endoscopic dilation MMC (0,5mg\ ml) was applied onto the stenotic segment for 5 minutes. All patients underwent videofluoroscopic study, a swallowing-related quality of life evaluation measured by the Swall-QOL inventory, monthly clinical interview to evaluate undesirable side effects or any other complication, and measure of the interval time until recurrence of dysphagia symptoms after MMC topical application. **Results:** With 6 patients,

there were already a significant difference between the interval time “inter” dilatation ($p= 0,005$), without any complications. That fact allows us to reduce the sample size and conclude the present study. Descriptive statistical analyses were performed in the Swal-QOL and in the videofluoroscopic study scores with improvement or stability in both of them, when the data before the procedure with topical MMC was compared with the ones after this procedure in spite of the small sample size. **Conclusion:** MMC was safe and effective in enlarging the interval time between dilatations in refractory pharyngoesophageal stenosis post multimodal head and neck cancer treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 1.....	25
Figura 2	Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 2.....	26
Figura 3	Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 3.....	28
Figura 4	Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 4.....	29
Figura 5	Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 5.....	30
Figura 6	Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 6.....	31
Figura 7	Gráfico da evolução da média dos escores do domínio "fardo" do questionário Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias).....	32
Figura 8	Gráfico da evolução da média dos escores do domínio "desejo de alimentar" do Swall-QOL, ao longo do tempo (dias).....	33
Figura 9	Gráfico da evolução da média dos escores do domínio "frequência dos sintomas" do Swall-QOL, ao longo do tempo....	34
Figura 10	Gráfico da evolução da média dos escores do domínio "seleção de alimentos" do Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias).....	35

Figura 11	Gráfico da evolução da média dos escores do domínio "saúde mental" do Swall-QOL, ao longo do tempo(em dias).....	36
Figura 12	Gráfico da evolução da média dos escores do domínio "função social" do Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias).....	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Estudos clínicos.....	8
Quadro 2	Distribuição dos pacientes.....	13
Quadro 3	Intervalo entre dilatações Pré-MMC e Pós- MMC.....	21
Quadro 4	Análise da distribuição dos pacientes classificados pelo grau de disfagia antes e após MMC.....	22
Quadro 5	Análise da consistência das dietas por período e por paciente..	23
Tabela 1	Medidas de tendência central e de variabilidade dos domínios estudados.....	24

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	9
3	MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1	Descrição do Estudo	10
3.2	Caracterização da Amostra	10
3.2.1	Caracterização inicial da Amostra	10
3.2.2	Crterios de Inclusão	11
3.2.3	Crterios de exclusão	11
3.2.4	Caracterização final da Amostra.....	14
3.3	Metodologia	13
3.3.1	Definição de refratariedade	13
3.3.2	Avaliação pré-MMC	14
3.3.3	Endoscopia Digestiva Alta, dilatação e aplicação da MMC	14
3.3.4	Videofluoroscopia e Caracterização do Grau de Disfagia	16
3.3.5	Questionário de qualidade de vida em Disfagia (Swal-QO18L).....	17
3.3.6	Seguimento dos pacientes e Caracterização da recidiva da estenose..	18
3.3.7	Avaliação da resposta ao tratamento	19
3.4	Análise Estatística	19
4	RESULTADOS.....	21
5	DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÃO	46
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

ANEXOS

Anexo 1 Questionário Swal-QOL

Anexo 2 Protocolo – Mitomicina C

Anexo 3 Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

Anexo 4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 5 Fotos ilustrativas da metodologia das dilatações e do
overtube

Anexo 6 Fotos ilustrativas da videofluoroscopia

1 INTRODUÇÃO

A incidência de neoplasias malignas de vias aerodigestivas superiores é elevada e elas geralmente são diagnosticadas em estádios avançados. Aproximadamente 650,000 novos casos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados anualmente com 350,000 mortes em todo o mundo (PARKIN et al. 2005). De acordo com *National Cancer Institute* (NCI), nos Estados Unidos, em 2007, a incidência de câncer de oro-faringe e laringe nos Estados Unidos foi de 13,8 para cada 100.000 homens e mulheres. Na União Européia a incidência de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço é 34,6/100000 com mortalidade de 13,7/100000 habitantes por ano de acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) em publicação de 2007. Para o Brasil a estimativa projetada do INCA para 2009 era de 9320 casos novos com 3594 mortes, levando-se em conta somente o câncer de laringe (Ministério da Saúde 2010).

O tratamento de escolha é a associação de cirurgia e radioterapia ou radioterapia e quimioterapia, ou ainda a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Estes tratamentos podem resultar em complicações e seqüelas com gravidades variadas, com conseqüências significativas na qualidade de vida dos pacientes e nos custos do tratamento (ESMO 2007; COGNETTI et al. 2008).

Entre as principais complicações tardias resultantes do tratamento de neoplasias avançadas de laringe e faringe observam-se as estenoses

faringoesofágicas, ocorrendo em cerca de 21% dos casos (LEE et al. 2006). De acordo com estudo recente, tratamento com quimio e radioterapia tem maior incidência de estenoses do que tratamento somente com radioterapia exclusiva (LAWSON et al. 2008).

O tratamento de escolha para esta complicação é a dilatação endoscópica, que em geral ameniza o problema mas, frequentemente, são necessárias múltiplas sessões. O procedimento de endoscopia com dilatação endoscópica é seguro com níveis de complicações graves em torno de 0,4% segundo PEREIRA-LIMA et al. (1999), porém existem complicações do procedimento per si, que são: perfuração no local da estenose, dor torácica, estridor transitório, febre e hematêmese (DESAI et al. 1992). A eficácia das dilatações faringoesofágicas em estenose de qualquer etiologia varia de 76% a 96%, sendo mais baixa em pacientes com estenoses de etiologia cáustica e pós radioterapia (TYTGAT 1982; AHLAWAT e AL-KAWAS 2008). No entanto, em alguns casos, apesar de se realizar dilatações endoscópicas freqüentes, estas podem não proporcionar um calibre luminal suficiente ou alívio dos sintomas disfágicos por períodos entre as dilatações significativos, sendo então consideradas refratárias. A causa desta refratariedade não é conhecida, porém ela pode derivar do processo inflamatório per si ou então ser devido à fibrose induzida pelo trauma após cada sessão de dilatação.

Tratamentos conservadores são sempre preferidos à cirurgia, considerando a morbi-mortalidade. A utilização de *stents* tem sido descrita para prevenir ou tratar as estenoses com taxa de sucesso de 50-75%

(SUNDELÖF et al. 2007). No entanto, a morbidade com a utilização de *stents* é alta, principalmente com a ocorrência de náuseas, vômitos e dor, associado ao risco de migração e dificuldade de remoção, (HOMS et al. 2004), sendo que em estenoses cervicais a sua utilização é ainda pouco estudada e os resultados pouco expressivos (SHIM et al. 2004).

Nos casos refratários às dilatações, onde não se obtêm diâmetro esofágico adequado para alimentação via oral, a possibilidade de aplicação de agentes que modulem o processo de cicatrização parece ser interessante pois uma das hipóteses para o insucesso deste tratamento é a de que o próprio processo de dilatação rompe a cicatriz pregressa e desencadeia um novo processo de fibrose (LEE et al. 1995; BUTLER et al. 1997). Diversas drogas têm sido utilizadas com esta finalidade, porém para estenoses pós quimioradioterapia, os resultados não são expressivos (RAMAGE et al. 2005).

Descoberta por Wakabi em 1958, citado por PHILLIPS et al. (2000, p.1) a Mitomicina-C (MMC) é um antibiótico isolado da bactéria *Streptomyces caespitosus*, sendo utilizada como droga antineoplásica em vários tipos de tumores. É um agente anti-neoplásico alquilante que atua inibindo a síntese de DNA através do mecanismo de *cross-linking*. Sua ativação ocorre no meio intracelular através da ação de redutases, inibindo a síntese do DNA e em menor grau do RNA, bloqueando assim a síntese protéica, a proliferação de fibroblastos e a divisão nuclear. Desta forma, desperta interesse em situações nas quais o resultado final das etapas de cicatrização poderia afetar o resultado final esperado.

Estudo *in vitro* que compara a proliferação de fibroblastos da membrana timpânica em cultura mostrou que a MMC em concentração de 400µg/ml foi capaz de inibir significativamente a proliferação destes em relação ao grupo controle (JANG et al. 2003).

Em um modelo de cicatrização experimental em ratos, demonstrou-se que além de inibir a proliferação fibroblástica, a MMC diminui também a expressão de RNA mensageiro para proteínas da matriz extracelular (elastase, hialuronidase e procolágeno) resultando em redução do processo inflamatório também através deste mecanismo de ação (GRAY et al. 2003).

Dois estudos experimentais realizados com modelo de estenose cáustica em ratos concluíram que a MMC diminui a incidência de estenose quando comparada com o grupo não tratado (TÜRKYLIMAZ et al. 2009) e que a prevenção da formação de estenoses induzida por agentes cáusticos foi dose dependente. A concentração de 0,4mg/ml apresentou eficácia superior a de 0,2mg/ml (TÜRKYLIMAZ et al. 2005). Outro estudo relata que o tempo de exposição ao agente seria o responsável pela maior eficácia (AFZAL et al. 2002).

Nos últimos anos, a MMC vem sendo amplamente utilizada como droga moduladora do processo cicatricial no tratamento de estenoses laríngeas, em cirurgias oftalmológicas, otorrinolaringológicas e da traquéia (RAHBAR et al. 2002; ROSSENEU et al. 2007; SIMPSON e JAMES 2006; UBELL et al. 2006; UHLEM et al. 2006).

KHAW et al. (1993) compararam o tempo de ação da MMC e do 5-Fluoracil em cultura de fibroblastos e verificaram que a MMC atua por

período de tempo maior que o 5-Fluoracil, podendo agir por até 30 dias.

UHLEM et al. (2006) relatam o uso de MMC em quatro crianças com estenose esofágica de etiologia cáustica. Nestes casos não houve relatos de complicações e em apenas uma criança houve necessidade de um segundo procedimento. Num seguimento médio de 24 meses, todas permaneceram assintomáticas e sem indicação de nova dilatação. A utilização tópica de MMC na dose de 1mg/ml, por 2 minutos de exposição, não ocasionou complicações em seguimento médio de 24 meses e foi efetiva.

Não se descreveu a ocorrência de transformação maligna no local da aplicação tópica de MMC, quando utilizada para tratamento de estenoses (UHLEM et al. 2006) e as complicações descritas em estudos experimentais ou clínicos com o uso da MMC tópica em vias aéreas são decorrentes da obstrução aguda das mesmas devido principalmente ao fato de que a MMC diminui o processo de cicatrização e pode levar a sangramento ou acúmulo de debris (HUEMAN e SIMPSON 2005; ROH et al. 2006).

A utilização de MMC foi estudada também em 50 pacientes submetidos à cirurgia de vias aéreas em concentração de 0,4mg/ml, sendo efetiva, segura e com relação custo benefício favorável (UBELL et al. 2006).

Em estudo com 16 pacientes pediátricos com estenoses esofágicas benignas de várias etiologias tratados com dilatações endoscópicas associadas a aplicação tópica de MMC, obteve-se resposta adequada, endoscópica e clínica em 10 (62,5%) pacientes (assintomáticos após 5 anos de seguimento) e em 3 pacientes o intervalo entre as dilatações aumentou e

em 3 pacientes considerou-se não ter havido resposta terapêutica (ROSSENEU et al. 2007).

ANNINO e GOGUEN (2003) utilizaram MMC em 5 pacientes com estenose da anastomose faringoesofágica pós ressecção tumoral, na concentração de 0,4mg/ml por 4 minutos e obtiveram sucesso endoscópico e clínico, com 18 meses de seguimento.

Doze pacientes com tumores de cabeça e pescoço submetidos à ressecção tumoral com anastomose faringoesofageana que evoluíram com estenose da anastomose e quadro de disfagia progressiva, foram tratados com dilatação endoscópica seguida da aplicação tópica de MMC na concentração de 0,5mg/ml por 5 minutos. Foram avaliadas as taxas de complicações, consistência da dieta aceita e qualidade da deglutição mensurada pelo MD *Anderson Dysphagia Inventory*. Em seguimento de 19 meses, não foram relatadas complicações, e houve melhora da aceitação alimentar e do escore de M.D. *Anderson Dysphagia Inventory* com significância estatística ($p = 0,001$) (GILLESPIE et al. 2007).

Considerando-se os diversos estudos citados, cujos resultados dos estudos clínicos estão resumidos no Quadro 1, podemos concluir que a aplicação tópica da MMC após o processo de dilatação, como um modulador da resposta cicatricial, em casos de estenoses, das mais diversas etiologias, refratárias ao tratamento endoscópico convencional, pode representar um novo instrumento no arsenal terapêutico. Porém, somente dois estudos referem-se a pacientes após tratamento cirúrgico de neoplasias de cabeça e pescoço e nenhum estudo por nós identificado na literatura, avalia os efeitos

da MMC tópica após dilatação endoscópica em pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço tratados com quimiorradioterapia e que evoluíram com estenoses refratárias às dilatações endoscópicas, condição esta, cuja incidência segundo LAWSON et al. (2008), varia de 22% a 37%. Portanto, como as estenoses cervicais, pós-tratamento multimodal para neoplasias de cabeça e pescoço podem responder de maneira pouco satisfatória ao tratamento convencional, sendo nestes casos, necessário programa de dilatações endoscópicas prolongado, com melhora discreta dos sintomas clínicos, recidiva precoce da sintomatologia e período entre as dilatações muito curto, a associação de uma droga que modula o processo cicatricial administrada topicamente juntamente com as dilatações endoscópicas, na tentativa de prolongar o período entre as dilatações, parece ser uma opção terapêutica promissora e que deve ser avaliada.

Atualmente, tem-se estudado a aplicação tópica de MMC, com melhora substancial em estenoses de diversas etiologias e sem aumento da morbi-mortalidade. Assim, propusemos e realizamos um estudo para avaliar a eficácia da MMC tópica, pós dilatação endoscópica no tratamento de pacientes com estenoses faringoesofágicas, não responsivas às terapias endoscópicas de dilatação.

Quadro 1 - Estudos Clínicos

ULHEM 2006	ROSSENEU 2007	ANNINO e GOGUEN 2003	GILLESPIE et al. 2007
4 cças	16 cças	5 adultos	12 adultos
1mg/ml 2 min	1mg/ml, 2min (até 12 procedi/o)	0.4mg/ml 4 min	0.5mg/ml 5 min
Estenoses cáusticas	Estenoses benignas	Anastomose faringoesofágica	Anastomoses TGI alto
3-boa resposta 1-novo procedi/o	10 - boa resposta 3- aumento no intervalo 3 - sem resposta	Todos com resposta endoscópica e clínica	Alívio sintomas Melhora estatisticamente. Significante na alimentação, achados RX e score disfagia
24 meses	5 anos	18 meses	19 meses

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi analisar os resultados do emprego da MMC tópica, associada a dilatações endoscópicas convencionais, em estenoses cervicais faringoesofágicas refratárias pós tratamento multimodal de neoplasias de cabeça e pescoço.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital A.C. Camargo sob o número 1075/08.

3.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este estudo foi desenhado como um estudo piloto, descritivo, de uma coorte prospectiva, Fase II, para avaliar 25 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de laringe ou de faringe, tratados por ressecção cirúrgica e/ou quimiorradioterapia, que evoluíram com estenose faringoesofágica refratária a terapia dilatadora convencional, com sondas termoplásticas, com balão hidrostático ou ainda o uso de laser, quando a esta terapia se associa o uso tópico de MMC.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

3.2.1 Caracterização inicial da Amostra

Como não existem parâmetros na literatura que possam ser utilizados para cálculo da amostra, utilizamos um desenho de estudo clínico onde o agente (no caso a MMC) é classificado em eficiente ou não eficiente, como adjuvante no tratamento das estenoses refratárias (intratáveis), em uma amostra com tamanho fixo, que segundo a definição varia de 20 a 30

pacientes segundo HERSON (1983). Então assumimos 25 pacientes como amostra inicial e realizamos análise parcial dos resultados com 6 pacientes, quando optamos pelo encerramento do estudo.

3.2.2 Critérios de inclusão

- 1 Idade acima de 18 anos;
- 2 Portadores de neoplasia de cabeça e pescoço;
- 3 Aceitação voluntária em participar do estudo e ter assinado o termo de consentimento pós informado;
- 4 Ter sido submetido à pelo menos 3 dilatações com intervalo de até 3 semanas entre elas sem resposta clínica/endoscópica, caracterizando-se então estenose refratária a dilatações.
- 5 Pacientes portadores de somente uma única estenose segmentar;
- 6 Possibilidade de realização de endoscopia digestiva alta, de responder ao questionário sobre disfagia e realizar o videodeglutograma;
- 7 Condições clínicas para sedação ou anestesia geral (quando foi necessário).
- 8 Termo de consentimento pós informado (TCLE) assinado (Anexo 4).

3.2.3 Critérios de exclusão

- 1 Presença de lesão neoplásica ou recidiva local;
- 2 Resposta adequada prévia ao programa de dilatação;

3.2.4 Caracterização Final da Amostra

Os dados da distribuição dos pacientes estão expressos no Quadro 1. Foram incluídos no estudo 6 pacientes de agosto de 2008 a setembro de 2009. A maioria era do sexo masculino (83%), com idade variando de 51 a 75 anos com média de 60 anos, no momento da intervenção.

Todos os pacientes tinham sido submetidos a tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço, caracterizados por quimiorradioterapia e/ou cirurgia.

Todos os pacientes eram portadores de neoplasia em laringe e/ou hipofaringe, sendo que um deles havia apresentado uma neoplasia de língua anteriormente (11 anos antes). Todos foram submetidos em algum momento do tratamento a cirurgia (laringectomia ou faringolaringectomia) e radioterapia e somente um dos seis pacientes não foi submetido à quimioterapia associada a radioterapia. O intervalo de tempo entre o tratamento inicial e a inclusão do paciente no estudo variou de 2 a 24 anos (mediana de 5 anos).

Quadro 2 - Distribuição dos pacientes.

Pac	Sexo	Idade ao Proc MMC	Localização Tumor Primário	Estadiamento	RT	QT	Cirurgia	Interv. Inter Diagnóstico inicial e MMC (anos)
1	M	51	Hipofaringe	T4N2M0	sim	CDOP	FLT+RPM	2
2	M	53	Laringe	T4NxMx	sim	CIS	FLT+RPM	2
3	M	71	1° Língua 2° Amígdala	T3N0M0	sim	CDOP	FLT+RPM	24
4	M	56	Laringe	T4N2M0	sim	Não	LT	14
5	F	55	Hipofaringe	T2N2M0	sim	CDOP	FLT+ Anast F-E	2
6	M	75	Hipofaringe	T2NxMx	sim	CDOP	FLT+ jejuno	8

3.3 METODOLOGIA

Estudo prospectivo para avaliar a utilização da Mitomicina-C (MMC) tópica concomitante com um tratamento dilatador endoscópico em uma amostra fixa de pacientes (25 pacientes na amostra inicial e 6 pacientes na amostra final) portadores de carcinoma epidermóide de hipofaringe ou de laringe tratados com terapia multimodal que evoluíram com estenose faringoesofágica refratária.

3.3.1 Definição de Refratariedade

Estes pacientes devem ter sido obrigatoriamente incluídos previamente em programas de dilatação para tratamento da estenose faringoesofágica, tendo se realizado no mínimo 3 sessões de dilatação com intervalos de até 21 dias, não se observando melhora clínica, endoscópica e

no escore de disfagia, caracterizando-se assim disfagia refratária ao tratamento convencional.

3.3.2 Avaliação pré-MMC

O estudo com videodeglutograma foi realizado previamente na intenção de determinar a extensão do segmento estenótico e as características da estenose. Nesta mesma ocasião foi aplicado o questionário Swall-QOL para avaliação do grau de disfagia e qualidade de vida (Anexo 1), validado para a língua portuguesa por PORTAS em 2009. Os dois procedimentos foram realizados após o período máximo de 21 dias a contar desde a última dilatação endoscópica realizada, de maneira que ficou descrita nesta avaliação (que foi chamada avaliação pré-MMC) a persistência da estenose 21 dias após o procedimento de dilatação convencional com as suas características específicas. Ambos foram realizados pelo serviço de fonoaudiologia do Hospital A.C. Camargo.

3.3.3 Endoscopia Digestiva Alta, dilatação e aplicação da MMC

A endoscopia digestiva alta (EDA) foi realizada pela pesquisadora, no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital A.C. Camargo, com equipamento Olympus, standart GIF-V na seguinte seqüência:

- Paramentação adequada da equipe para utilização da MMC, com óculos de proteção, máscara, avental plástico e luva (2 médicos e 1 auxiliar de sala);
- Monitorização cardiorespiratória e oxigênio sob cateter nasal;

- Acesso venoso em membro superior;
- Decúbito lateral esquerdo;
- Anestesia tópica da cavidade oral com Lidocaína 10%;
- Sedação e analgesia habitual, se não houvesse contra-indicação;
- Avaliação endoscópica do esôfago, estômago e duodeno, se possível, e na impossibilidade, somente do segmento esofágico/faríngeo proximal à estenose;
- Após avaliação por EDA, e nos casos em que se confirmou a indicação de terapia dilatadora com aplicação tópica de MMC, foi realizada dilatação: com sonda termoplástica de *Savary-Guilliard*, em graus variados, com balão hidrostático ou ainda com LASER de CO₂ através de laringoscopia de suspensão, na dependência dos achados endoscópicos. (Nesta última situação o procedimento foi realizado no Centro Cirúrgico sob anestesia geral). Após a dilatação foi aplicado de forma tópica a MMC na concentração de 0,5mg/ml por período de tempo de 5 minutos. Foi preparado 5ml de MMC na concentração acima descrita e um chumaço de gaze embebido com a mesma foi levado ao local da estenose ou através de uma pinça endoscópica passada por dentro de um overtube, ou através de pinça introduzida através do laringoscópio de suspensão, dependendo do método que foi utilizado para se realizar a dilatação. Em geral, para embeber completamente a gaze utilizava-se cerca de 2 a 3 ml da preparação.

As fotos ilustrativas da metodologia das dilatações e do overtube utilizado para levar a MMC ao local da estenose e das sondas dilatadoras estão no Anexo 5.

3.3.4 Videofluoroscopia e Caracterização do Grau de Disfagia

O exame de videofluoroscopia ou videodeglutograma foi realizado em uma sala blindada de Raio X, utilizando-se equipamento radiológico da marca Panasonic®, modelo Super Drive 1600X, acoplado a um DVD. Para o registro da identificação de cada sujeito e de cada procedimento a ser realizado, foi utilizado um microfone da marca Le Son®, modelo MP-68, ligado a um aparelho de amplificação da marca Pionner®, modelo Karaokê Mixer MA-3, que foi conectado ao DVD. Os indivíduos foram posicionados sentados, com o foco da imagem fluoroscópica definido anteriormente pelos lábios, superiormente pelo palato duro, posteriormente pela parede posterior da faringe e inferiormente pela bifurcação da via aérea e esôfago (na altura da 7ª vértebra cervical). O contraste de bário foi oferecido em diferentes quantidades e consistências. Na visualização da deglutição orofaríngea, considerando-se a visão lateral, foram avaliadas as consistências líquida e pastosa. Para a consistência líquida foi ofertado 20 ml (1 vez) e pastosa 5 ml (2 vezes), oferecidas no copo e na colher, respectivamente, sendo misturado o contraste de bário à água para o líquido (50% água e 50% bário) e o pastoso bário com espessante. As imagens foram gravadas em DVD para uma análise posterior que classificará o grau de disfagia numa escala de 4 pontos: D0 (normal), sem estase e sem restrições de consistências; D1

(discreta), com estase discreta sem restrições de consistências; D2 (moderada), com estase discreta/moderada, podendo haver restrições de até duas consistências; D3 (grave), com estases moderada a grave e restrições de mais de duas consistências (ZERBINATTI 2004). Anexo 6.

3.3.5 Questionário de Qualidade de Vida em Disfagia (Swal-QOL)

O questionário de qualidade de vida em Disfagia - *Quality of Life in Swallowing Disorders* (**Swal-QOL**) (MCHORNEY et al. 2000, Anexo 1) é uma ferramenta de 44 questões que avaliam 10 domínios de qualidade de vida (Fardo, Desejo de se alimentar, Frequência dos sintomas, Seleção do alimento, Comunicação, Medo, Saúde mental, Função social, Sono e Fadiga). Obtidas as respostas, todo o questionário terá seus valores convertidos numa pontuação variável de 0 a 100, onde 0 corresponde a um escore ruim e 100 a um escore bom, sendo 100 o escore máximo para cada domínio. Após a conversão os valores de cada resposta dentro de cada domínio foram somados para cada paciente e o resultado dividido pelo número de questões do referente domínio analisado, sendo a resultante, o valor do escore do domínio. Optamos por analisar 6 dos 10 domínios: Fardo, Desejo de se alimentar, Frequência dos sintomas, Escolha dos alimentos, Saúde mental e Função social, pois os outros três domínios não eram relevantes para a nossa população que se constituía de paciente laringectomizados e avaliados em um período de tempo muito curto, então não analisamos os domínios Medo, Comunicação, Fadiga e Sono.

Além das questões referentes aos domínios, existem 4 questões

abertas no final do questionário, duas delas avaliando especificamente a consistência da dieta do paciente (líquido, líquido-pastoso, pastoso fino, pastoso ou sólido) que também foi computada na análise final deste estudo.

3.3.6 Seguimento dos Pacientes e Caracterização da Recidiva da Estenose

Após o procedimento de dilatação com aplicação tópica de MMC, em período variando de 48 a 72hs, foi realizado novo videodeglutograma e aplicado novamente o questionário de disfagia e qualidade de vida.

A proposta inicial era de se realizar a cada 4 semanas ou até recidiva da estenose consulta de avaliação e aplicação do questionário para avaliar a disfagia e qualidade de vida, porém alguns pacientes não compareceram a todas as avaliações e não responderam a todos os questionários, portanto tivemos seguimento de todos os pacientes pelo período que se seguiu ao procedimento até a recidiva dos sintomas de disfagia, mas não com a frequência que tínhamos inicialmente planejado.

A recidiva da estenose foi caracterizada sintomaticamente pelo paciente e pelo resultado do questionário de disfagia, quando foi então indicado novo procedimento de dilatação endoscópica e encerrada a participação do paciente no estudo. O paciente era orientado pela médica assistente a retornar para consulta antes do final do intervalo de 4 semanas, caso apresentasse qualquer sintoma ou sinal tanto de recidiva clínica da disfagia como de possíveis complicações da dilatação ou da aplicação tópica da MMC. O prazo interdilações que foi considerado, ao final do estudo, foi

determinado pela data da recidiva dos sintomas e não necessariamente pela data da nova dilatação (pois em alguns existiu um lapso de tempo entre a consulta do paciente com queixa de recidiva dos sintomas e a realização da endoscopia com a dilatação propriamente dita).

3.3.7 Avaliação da Resposta ao Tratamento

A avaliação de resposta foi obtida quando se comparou os resultados pós-MMC com os resultados pré-MMC no mesmo paciente. Dados estes que os havia caracterizado como refratários ao tratamento convencional endoscópico.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de “t” student pareado foi utilizado para comparar as médias dos intervalos de tempo interdilatações antes e após a intervenção com a utilização da MMC tópica aliada a dilatação endoscópica convencional.

Estatísticas descritivas de distribuição de frequências foram utilizadas para caracterizar as variáveis categóricas. Foram realizadas duas análises em gráficos para expressar as variações dos escores dos domínios do questionário Swall-QOL, uma delas comparando os escores dos seis domínios, em um mesmo paciente, no momento pré - MMC e nos momentos pós dilatação endoscópica com o uso da MMC tópica nos quais estes dados estavam disponíveis e outra análise para cada domínio separadamente, utilizando-se média simples dos escores, ao longo do tempo, tendo se

caracterizado neste caso o momento pré-MMC, pós-MMC imediato, 30 e 60 dias em conjunto, e 90 dias.

As medidas de tendência central e de variabilidade foram utilizadas para descrever as variáveis numéricas (idade, período de tempo entre as dilatações etc.). Por se tratar de um estudo descritivo, onde ao final obtivemos um número de casos absoluto que obtiveram resposta favorável ao uso tópico da MMC, em relação ao início do estudo aonde eles não a utilizavam, não foram realizados outros testes estatísticos.

4 RESULTADOS

Todos os pacientes estudados apresentavam estenoses faringoesofágicas que vinham sendo tratadas com dilatações repetidas a intervalos de tempo estabelecidos de acordo com a evolução clínica dos mesmos. Somente pacientes em que o intervalo entre as dilatações era de no máximo 21 dias (estenose refratária por definição) foram incluídos no estudo. O intervalo entre a dilatação associada ao uso tópico da MMC e a recidiva dos sintomas disfágicos variou de 21 a 110 dias, com mediana 93,5 dias e média de 84,7 dias, com desvio padrão de 31,99 (Quadro 3). Estes dados, quando analisados através do Teste t de *Student* pareado: 21 dias de média no intervalo pré - MMC e 84,7 dias de intervalo pós - MMC, mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,005$).

Quadro 3 - Intervalo entre dilatações Pré-MMC e Pós-MMC.

Paciente	Intervalo entre dilatações pré MMC (em dias)	Intervalo entre a dilatação com uso tópico de MMC e a recidiva dos sintomas de disfagia (em dias)
1	21	110
2	21	100
3	21	90
4	21	92
5	21	21
6	21	95

Os resultados da classificação da disfagia realizada através dos videodeglutogramas estão expostos no Quadro 4. Quatro pacientes permanecem com a mesma classificação de disfagia antes e após a dilatação com aplicação tópica de MMC (66,6%) e dois pacientes apresentam melhora da classificação de disfagia (33,3%) após o procedimento passando de disfagia moderada para leve em um caso e de disfagia grave para moderada em outro.

Quadro 4 - Análise da distribuição dos pacientes classificados pelo grau de disfagia, avaliado pela videofluoroscopia, antes e após a dilatação associada a MMC tópica.

	Após dilatação associada a MMC tópica (número de pacientes)			
		D1	D2	D3
	Antes da dilatação associada a MMC tópica			
		D1	0	0
		D2	1	0
		D3	0	1

Nota: D0 (normal); D1 (discreta); D2 (moderada); D3 (grave)

Fonte: ZERBINATTII (2004)

Quando analisamos as questões abertas do questionário de Swall-QOL e atribuímos uma classificação em relação a consistência dos alimentos ingeridos, de acordo com a resposta dada pelo paciente, nos momentos em que o questionário foi aplicado, isto é, antes da dilatação com aplicação de MMC tópica e nos momentos pós MMC imediato, 30, 60 e 90 dias, notamos uma tendência a aumento da consistência da dieta ao longo

do tempo como expresso no Quadro 5. Devemos destacar, no entanto, que, nenhum paciente, em momento algum, passou a ingerir dieta com sólidos.

Quadro 5 - Análise da consistência das dietas por período e por paciente.

Paciente	Consist PRÉ	Consist PÓS	Consist 30 dias	Consist. 60 dias	Consist. 90dias
1	líquido		pastosos		semi-sólido
2	líquido		semi-sol		
3	líquido	pastoso	pastoso		Pastoso
4	líq/.past			pastoso	
5	sonda	sonda			
6	líq/pas	pastoso fino		pastoso	líq/past

As medidas de tendência central e variabilidade dos escores dos domínios avaliados através do questionário Swall-QOL, estão expressas na Tabela 1. A avaliação da evolução dos escores por domínio ao longo do tempo para cada paciente, separadamente, estão expressas nas Figuras 1 a 6. A análise da variação da média dos escores por domínio, ao longo do tempo do estudo esta expressas nas Figuras 7 a 12.

Tabela 1 - Medidas de tendência central e de variabilidade dos domínios estudados.

Domínios	Período	N	Variação	Mediana	Média	Desvio Padrão
Fardo	Pré	6	0,0 – 50,0	31,25	29,17	17,08
	Pós	3	37,5 – 62,5	37,50	45,83	14,43
	30 dias	3	25,0 – 50,0	37,50	37,50	12,50
	60 dias	2	50,0 – 87,5	68,75	68,75	26,52
	90 dias	3	0,0 – 62,5	50,00	37,50	33,07
Desejo de se alimentar	Pré	6	0,0 – 40,0	17,50	18,33	16,93
	Pós	3	0,0 – 85,0	60,00	48,33	43,68
	30 dias	3	5,0 – 40,0	20,00	21,67	17,56
	60 dias	2	35,0 - 50,0	42,50	42,50	10,61
	90 dias	3	25,0 – 50,0	45,00	40,00	13,23
Frequência do sintomas	Pré	6	30,3 – 75,0	44,60	48,18	17,47
	Pós	3	39,3 – 76,8	44,60	53,56	20,28
	30 dias	3	12,5 – 78,6	48,20	46,43	33,08
	60 dias	2	59,0 – 87,5	73,25	73,25	20,15
	90 dias	3	58,9 – 73,5	60,70	64,37	7,96
Escolha dos alimentos	Pré	6	12,5–100,0	62,50	47,90	40,63
	Pós	3	12,5 – 100,0	62,50	70,83	50,51
	30 dias	3	25,0 – 25,0	25,00	25,00	0,00
	60 dias	2	25,0 – 100,0	62,50	62,50	53,00
	90 dias	3	25,0 – 50,0	37,50	41,67	14,43
Saúde mental	Pré	6	5,0 – 40,0	35,00	30,00	14,14
	Pós	3	30,0 – 80,0	40,00	50,00	26,46
	30 dias	3	35,0 – 50,0	35,00	40,00	8,66
	60 dias	2	35,0 – 50,0	42,50	42,50	10,61
	90 dias	3	10,0 – 60,0	60,00	43,33	28,87
Função social	Pré	6	0,0 – 45,0	20,00	20,83	17,75
	Pós	3	15,0 – 45,0	20,00	26,67	16,07
	30 dias	3	15,0 – 50,0	20,00	28,33	18,93
	60 dias	2	30,0 – 50,0	40,00	40,00	14,14
	90 dias	3	5,0 – 35,0	25,00	21,67	15,27

O paciente 1, do sexo masculino, 51 anos, com diagnóstico inicial de carcinoma espinocelular de seio piriforme, T4N2M0, foi tratado com faringolaringectomia total e reconstrução com retalho miocutâneo de peitoral maior e quimiorradioterapia no esquema chamado CDOP que se constitui de Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona. Evoluiu com estenose da anastomose tratada por dois anos com dilatações endoscópicas periódicas sem resposta satisfatória, quando se submeteu ao procedimento de dilatação endoscópica com a utilização tópica de MMC. Manteve os sintomas disfágicos controlados por 110 dias. Analisando-se a Figura 1, observamos melhora ou manutenção dos escores em todos os domínios do questionário analisados, quando se compara os escores no momento antes do procedimento com os escores colhidos nos momentos pós imediato, 30 e 90 dias após a dilatação com aplicação tópica de MMC. Em relação à consistência dos alimentos ingeridos observamos aumento da consistência de líquido para pastosos em 30 dias e para semi-sólidos em 90 dias. (Quadro 5) A videofluoroscopia não mostrou alteração na classificação de disfagia (Quadro 4).

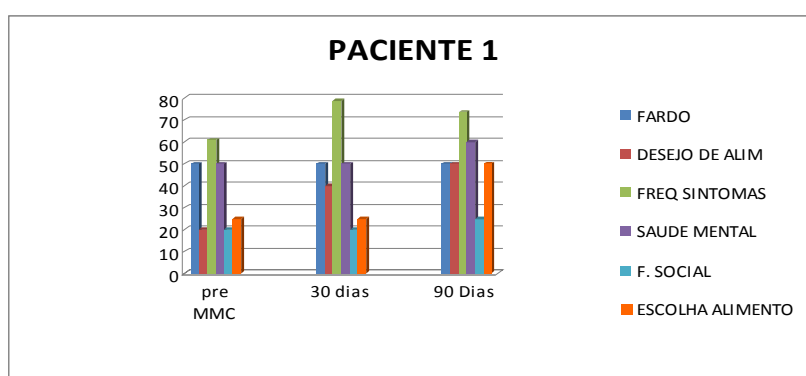


Figura 1 - Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 1.

Paciente 2, do sexo masculino, 53 anos, com diagnóstico inicial de carcinoma espino-celular de laringe T4NxMx, tratado com faringolaringectomia, esvaziamento cervical bilateral com reconstrução através de retalho miocutâneo de peitoral maior e quimiorradioterapia (cisplatina). Evoluiu com disfagia severa por dois anos após o final do tratamento, sendo tratado com dilatações endoscópicas periódicas com resposta inadequada, quando foi submetido à dilatação endoscópica com aplicação de MMC tópica. O intervalo entre este procedimento e a recidiva dos sintomas disfágicos foi de 100 dias. Pela análise da Figura 2 observamos melhora ou manutenção dos escores em todos os domínios dos questionários avaliados quando se compara o momento antes com o momento após o procedimento de dilatação com MMC tópica. Este paciente ao questionário de 60 e 90 dias só teve recidiva parcial dos sintomas com 100 dias, tendo sido submetido à nova dilatação 120 dias após o procedimento. Em relação ao grau de consistência dos alimentos observamos melhora de líquido no momento pré MMC para semi-sólido 30 dias após (Quadro 5). Constatamos melhora no grau de disfagia, de moderada para leve no momento pós dilatação (Quadro 4).

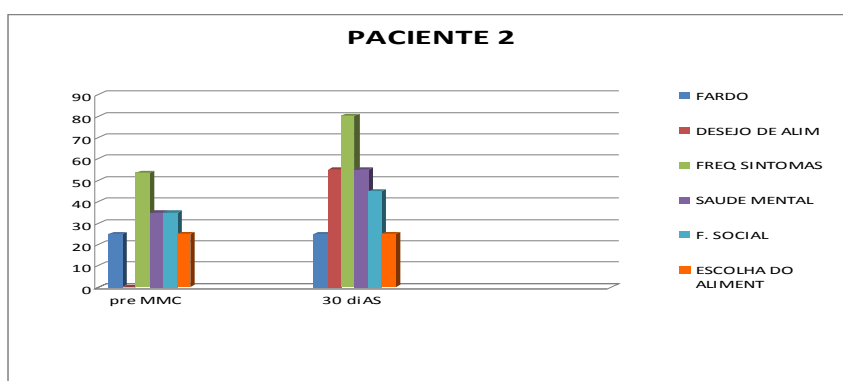


Figura 2 - Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 2.

Paciente 3, masculino, 71 anos, com diagnóstico inicial de CEC de base de língua há 24 anos, T2N0M0, submetido à glossectomia total e RDT. Após onze anos apresentou segundo primário de loja amigdaliana com extensão para o seio piriforme, T3N0M0, tratado com faringolaringectomia total com reconstrução através de retalho miocutâneo de peitoral maior. Após quatro anos apresentou recidiva cervical tendo sido realizado esvaziamento cervical e quimioradioterapia. Evoluiu com disfagia responsiva a dilatações endoscópicas inicialmente, porém após alguns anos passou a apresentar recidiva precoce dos sintomas disfágicos, sendo então incluído neste estudo. Após procedimento de dilatação com MMC local apresentou intervalo livre de sintomas de 90 dias. Ao observarmos a Figura 3 notamos melhora ou manutenção dos escores em todos os domínios no momento pós MMC imediato, com exceção de discreta diminuição no escore Saúde mental (de 35 para 30), sendo que no questionário de 90 dias apresentou melhor escores em todos os domínios, não somente em relação ao questionário pré-MMC mas, inclusive quando comparamos com o questionário pós MMC imediato e 30 dias, notando-se somente discreta diminuição do escore no domínio Desejo de se alimentar, que foi maior no questionário pós MMC imediato. Em relação à consistência da dieta observamos que a mesma passou de líquida para pastosa e se manteve assim durante toda a evolução (Quadro 5). Na VF manteve a mesma classificação da disfagia (moderada) antes e pós MMC (Quadro 4).

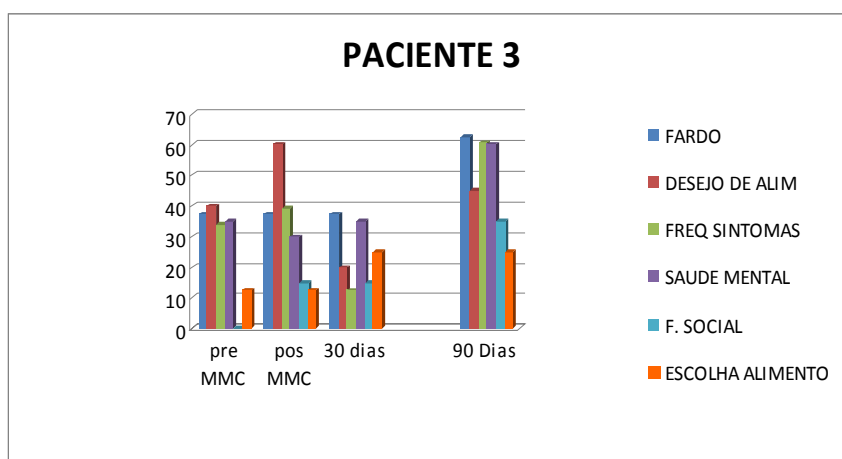


Figura 3 - Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 3.

O paciente 4, do sexo masculino, 56 anos, com diagnóstico de carcinoma espinho celular de laringe, T4N2M0, diagnosticado há 14 anos, submetido à laringectomia total e radioterapia. Evoluiu com estenose de difícil manejo endoscópico, tendo sido submetido a diferentes técnicas de dilatação, inclusive com o uso de *stent* plástico auto-expansível, obtendo-se somente alívio temporário dos sintomas. Incluído no estudo, realizou o procedimento de dilatação endoscópica com MMC tópica e permaneceu assintomático por 92 dias. Apresentou melhora ou estabilização dos escores em todos os domínios nos dois questionários respondidos, que foram no momento pré MMC e 60 dias após, como observado na Figura 4. Em relação à consistência da dieta observamos mudança da dieta líquida-engrossada para pastosa (Quadro 5), sem no entanto, observarmos mudança na classificação da disfagia através da videofluoroscopia, tendo permanecido como disfagia moderada na avaliação pré e pós MMC (Quadro 4).

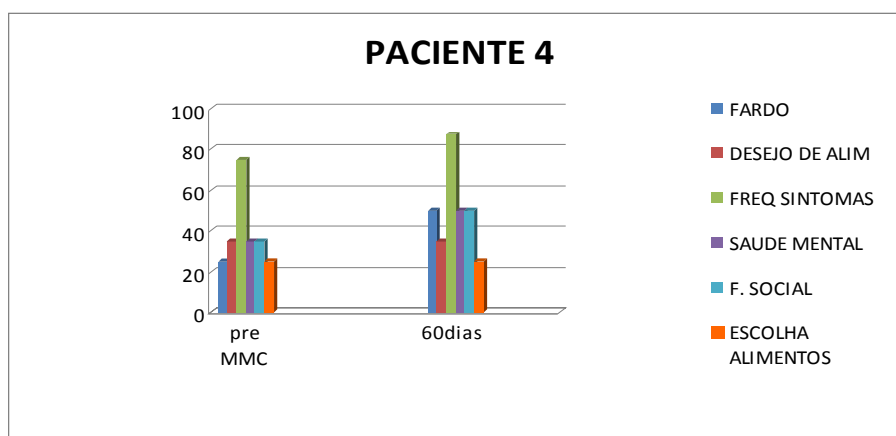


Figura 4 – Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 4.

A paciente 5, do sexo feminino, 55 anos, com diagnóstico de carcinoma espinocelular indiferenciado de seio piriforme, T2N2M0 há 2 anos, foi submetida à faringolaringectomia total com reconstrução através de anastomose faringo esofágica, Radioterapia e quimioterapia (CDOP). Realizou-se ao final do tratamento oncológico várias sessões de dilatações endoscópicas com resultados pouco expressivos, quando foi submetida à gastrostomia endoscópica percutânea. Não respondeu ao tratamento com MMC tópica aliada a dilatação, apresentando recidiva dos sintomas de disfagia em menos de 21 dias, com escores do questionário Swall-QOL expostos no Figura 5. No entanto, na avaliação VF observamos que antes da dilatação não houve progressão do bolo alimentar para o esôfago, e após a dilatação houve progressão para o esôfago, isto acarretou mudança na classificação de disfagia de D3 para D2 após a dilatação (Quadro 4).

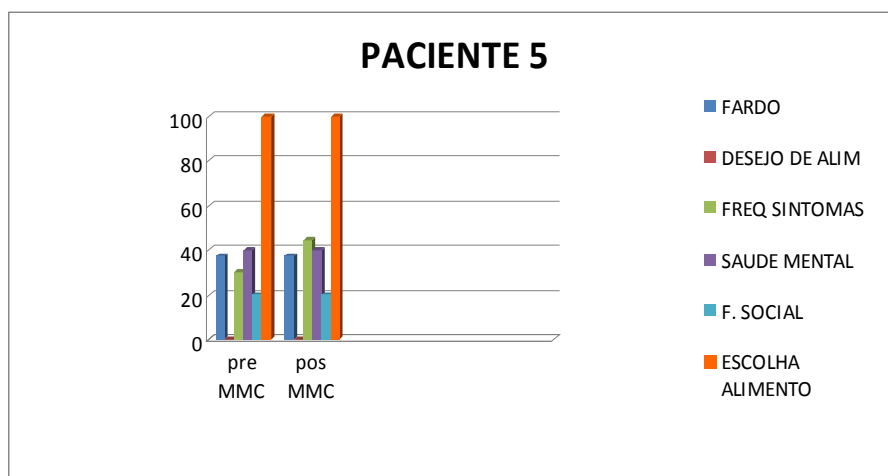


Figura 5 - Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 5.

O paciente 6, do sexo masculino, 75 anos, com diagnóstico inicial de carcinoma espino-celular de hipofaringe, T2NxMx, diagnosticado há 8 anos e tratado inicialmente com quimiorradioterapia, evolui com recidiva cervical e foi submetido à faringolaringectomia total com reconstrução através de interposição de alça jejunal, com cirurgia de resgate cervical 1 ano após. Apresentou queixa de disfagia não responsiva às dilatações endoscópicas, tendo sido incluído neste estudo. Após a dilatação com MMC tópica permaneceu 95 dias com sintomas disfágicos controlados. A Figura 6 mostra melhora em todos os escores do questionário de Swall-QOL quando comparados os momentos pós MMC e 60 dias com o momento pré MMC, porém no momento 90 dias notamos queda nos escores que já significavam início da recidiva dos sintomas, tendo este fato se confirmado 5 dias após a aplicação do questionário, quando o paciente retornou a consulta relatando piora da disfagia. Em relação a consistência da dieta observamos aumento da consistência da dieta quando comparamos antes e depois do procedimento (Quadro 5). Em relação VF não observamos mudança na classificação pré e pós MMC, mantendo-se como disfagia grave (Quadro 4).

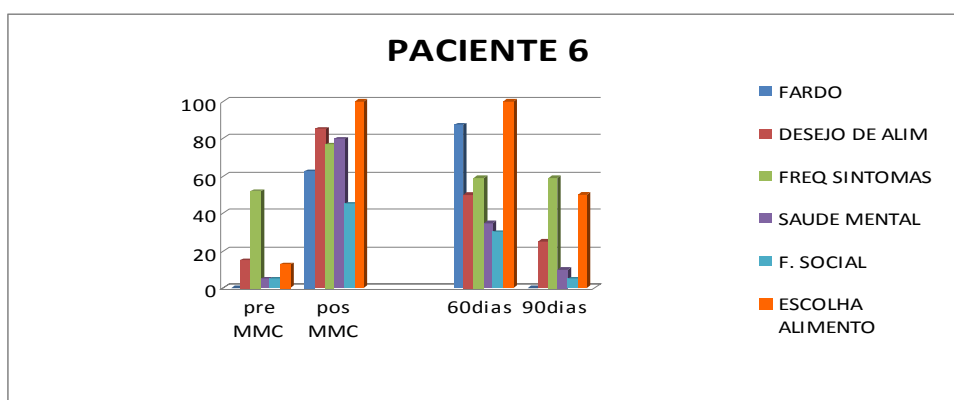


Figura 6 - Gráfico da evolução dos domínios do Swall-QOL por período, paciente 6.

A Figura 7, que analisa a média simples dos escores do Domínio 1-Fardo e a sua evolução ao longo do tempo, nota-se melhora dos escores pós dilatação com MMC tópica, em todos os períodos, quando comparados com os escores pré-MMC, com melhor média de escore nos momentos 30/60dias.

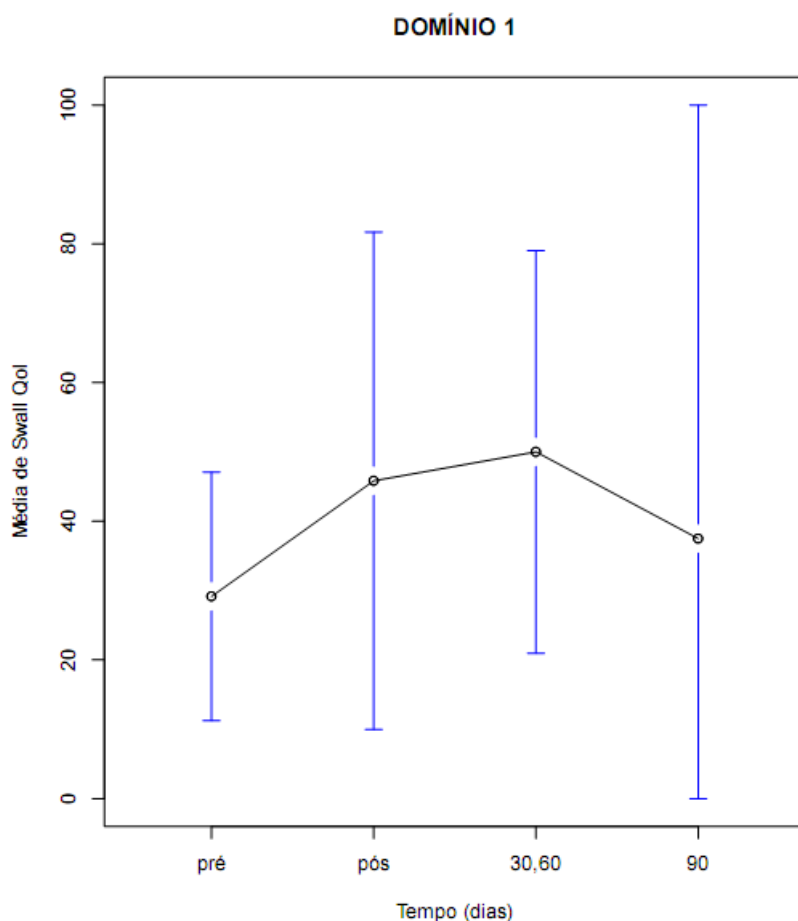


Figura 7 – Análise da evolução da média dos escores do Domínio "Fardo" do questionário Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias).

A análise da média dos escores do Domínio 2 - Desejo de se alimentar ao longo do tempo, representada na Figura 8, mostra também melhora da média de todos os escores quando comparado os momentos pós dilatação com aplicação de MMC tópica em relação ao momento pré-MMC.

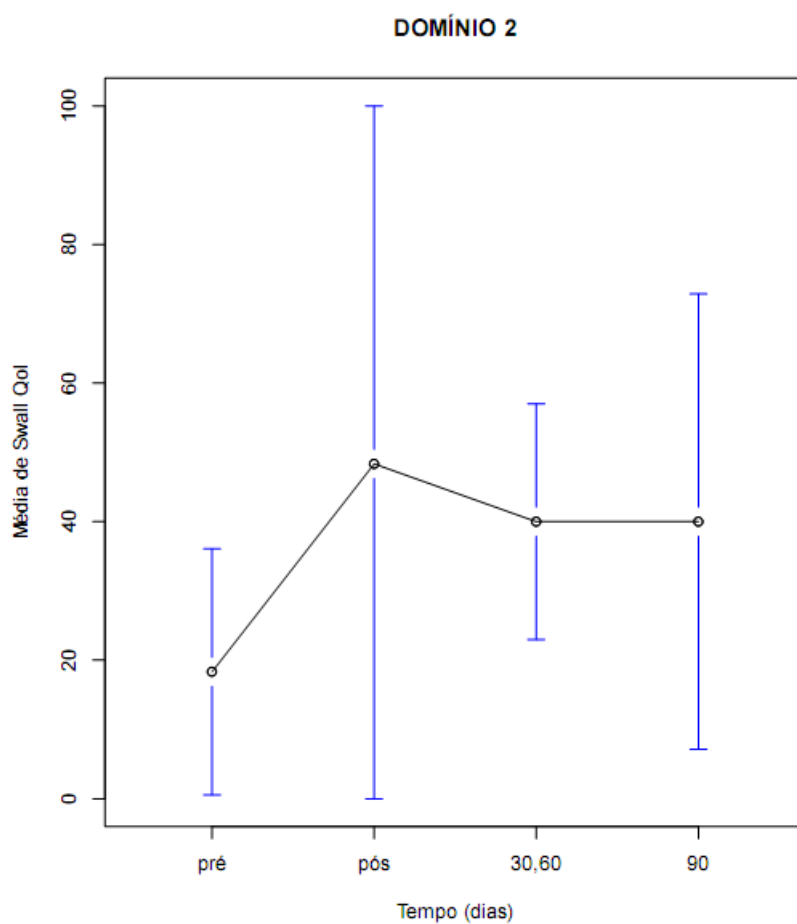


Figura 8 – Análise da evolução da média dos escores do Domínio “Desejo de alimentar” do Swall-QOL, ao longo do tempo (dias).

No Domínio 3 - Frequência dos sintomas, também observamos melhora da média simples dos escores nos momentos pós dilatação em relação ao momento pré-dilatação como se pode observar na Figura 9.

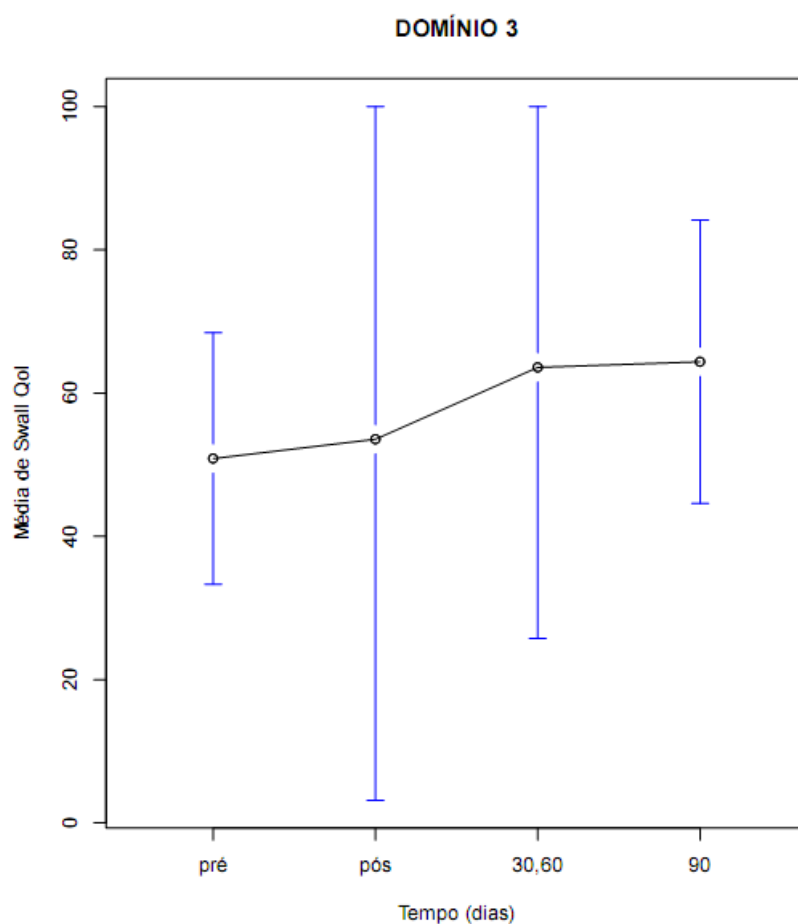


Figura 9 - Análise da evolução da média dos escores do Domínio "Frequência dos sintomas" do Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias).

O Domínio 4 - Escolha dos alimentos, apresentou uma variação maior das médias simples ao longo do tempo, com seu maior escore no momento pós-MMC imediato, porém ainda assim manteve-se estável nos outros momentos pós dilatação com utilização de MMC tópica quando comparados com a média dos escores pré - MMC como pode-se observar na Figura 10.

A paciente 5, alimentava-se via dieta enteral por sonda e respondeu com escore máximo aos dois questionários, nos momentos pré e pós MMC, pois não tinha nenhuma dificuldade em selecionar o alimento a ser ingerido. Isto manteve a média alta no momento pós MMC imediato.

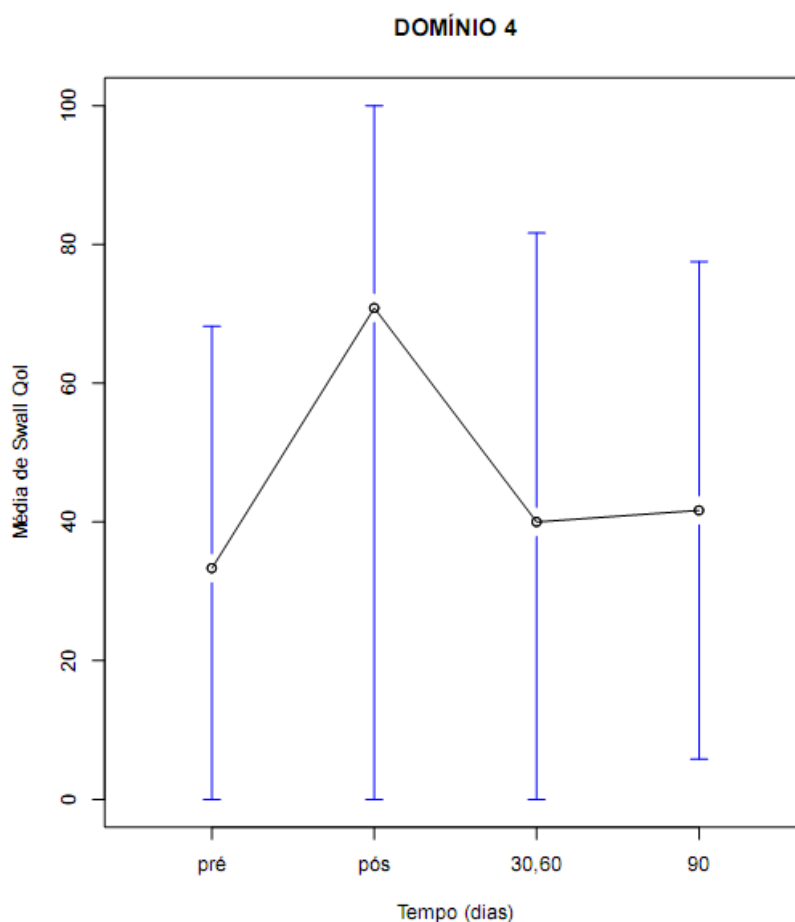


Figura 10 – Análise da evolução da média dos escores do Domínio "Seleção de alimentos" do Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias).

No Domínio 7 - Saúde Mental, também observamos melhora da média simples dos escores nos momentos pós dilatação em relação ao momento pré-dilatação como se pode observar na Figura 11.

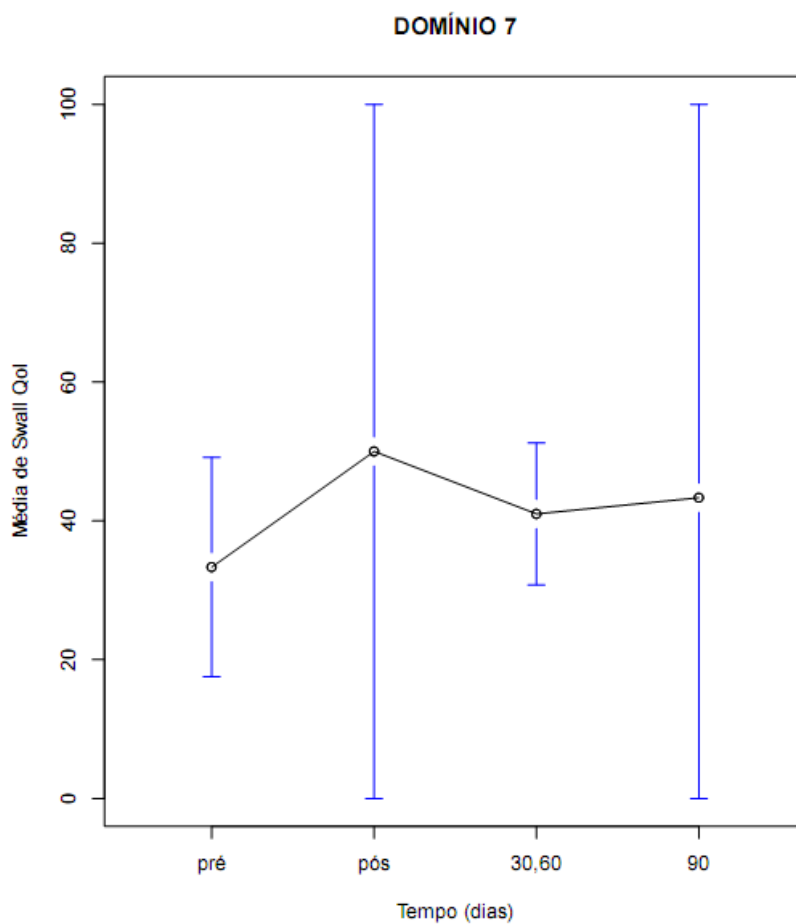


Figura 11 - Análise da evolução da média dos escores do Domínio” Saúde mental” do Swall-QOL, ao longo do tempo(em dias)

No Domínio 8 - Função Social, também observamos melhora nas médias dos escores após o procedimento de dilatação com a aplicação de MMC tópica porém neste domínio observa-se queda na média do escore no momento 90 dias quando se compara com as outras médias nos momentos pós procedimento, como se observa na Figura 12.

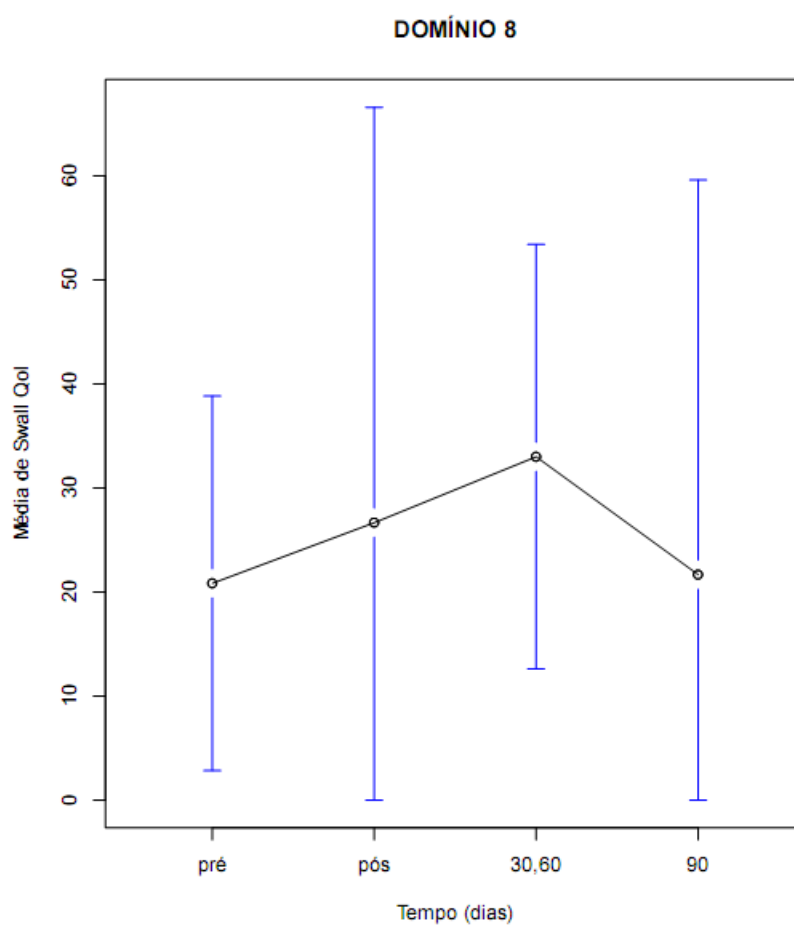


Figura 12 - Análise da evolução da média dos escores do Domínio "Função Social" do Swall-QOL, ao longo do tempo (em dias)

5 DISCUSSÃO

Ao realizarmos uma análise preliminar dos dados dos primeiros 6 pacientes incluídos no exame, comparando-se as médias dos intervalos de tempo em dias, entre as dilatações antes e após o procedimento com a utilização tópica da MMC, através do teste de t de *Student* pareado constatamos que a diferença entre a média dos intervalos pré dilatação com aplicação tópica de MMC que foi 21 dias (por definição) e a média do intervalo de dias entre o procedimento de dilatação com MMC tópica e a recidiva dos sintomas que foi 84,7 dias, com desvio padrão de 32,00 é estatisticamente significativa ($p=0,005$). Optamos então, por finalizar o estudo piloto, uma vez que já demonstramos a eficácia da MMC em aumentar o intervalo entre as dilatações de maneira estatisticamente significativa nos pacientes com estenoses refratárias às dilatações endoscópicas sem registro de nenhuma complicação local ou sistêmica decorrente da utilização da MMC. No entanto todos os pacientes voltaram a apresentar sintomas de disfagia.

Isto deixa algumas questões a serem exploradas. A primeira delas diz respeito à segurança e eficácia em se utilizar mais que uma vez a MMC em pacientes com estenoses refratárias. Existem alguns estudos na literatura que sugerem que o uso de mais de uma aplicação de MMC tópica associada a dilatações ou procedimentos cirúrgicos em estenoses de diversas etiologias, principalmente no campo da otorrinolaringologia e oftalmologia,

poderia ser mais eficaz que a utilização de uma aplicação somente (WARNER e BRIETZKE 2008; SMITH e ELSTAD 2009). Porém em estenoses do sistema aerodigestivo alto, somente alguns autores citam a aplicação de MMC tópica em mais de uma dilatação, em poucos casos e em geral análises retrospectiva (UHLEM et al. 2006; ROSSENEU et al. 2007). Portanto, utilizar a MMC tópica em um novo procedimento de dilatação endoscópica, nestes pacientes, pode ser viável, no entanto há a necessidade de se elaborar um novo projeto de pesquisa especialmente desenhado para avaliar esta questão.

A disfagia que se segue ao tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço é uma seqüela com implicações muito graves na qualidade de vida do paciente, podendo afetar profundamente a recuperação pós tratamento dos mesmos e ainda contribuir para pneumonias aspirativas, desidratação e desnutrição, piora na cicatrização das feridas e redução da tolerância a outros tratamentos médicos que estes pacientes venham a se submeter. A incidência de estenoses faringo-esofágicas, responsáveis por esta complicação é relativamente alta (GAZIANO 2002).

Em estudo realizado nesta instituição, dos 43 pacientes com neoplasia de laringe e hipofaringe que foram submetidos a protocolo de preservação de laringe, 15 realizaram estudo de videofluoroscopia para avaliar a deglutição e destes somente 3 apresentavam deglutição normal (CARRARA-DE ANGELIS et al. 2003).

NGUYEN et al. mostrou em estudo de 2006 que a disfagia pós quimiorradioterapia pode ser bastante severa e que a necessidade de se realizar diagnóstico e tratar de maneira adequada é promitente.

Em estudo recente de AHLAWAT e AL-KAWAS (2008), 58% dos pacientes acompanhados, com estenoses esofágicas cervicais pós tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço, tiveram que se submeter a múltiplas dilatações. No estudo de SULLIVAN et al. de (2004), apesar de ter sido utilizada técnica de dilatação endoscópica retrógrada em alguns casos, houve necessidade de múltiplas dilatações em todos os pacientes com estenoses de hipofaringe totais e parciais após tratamento com preservação de órgão em neoplasias de cabeça e pescoço. Estudo de NGUYEN et al. (2008), também demonstrou a necessidade de múltiplas dilatações em estenoses esofageanas e faríngeas após radioterapia para neoplasias de cabeça e pescoço. Portanto, qualquer procedimento que possa diminuir o número de dilatações anuais necessárias para garantir aos pacientes uma alimentação oral de qualidade, com incremento da qualidade de vida, deve ser avaliado quanto a sua viabilidade, eficácia e segurança.

Assim consideramos que se faz necessário delinear um estudo randomizado, com amostra maior, possivelmente multi-cêntrico e abrangendo não somente pacientes com estenoses refratárias, mas todos os pacientes com estenoses do trato aerodigestivo alto após tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço em geral, no intuito de avaliar a eficácia e segurança da utilização tópica da MMC aliada às dilatações endoscópicas para diminuir a necessidade de futuras dilatações.

Um estudo realizado nesta instituição, envolvendo 273 pacientes com neoplasias avançadas de cabeça e pescoço, tratados cirurgicamente, com ou sem quimiorradioterapia, sem recidiva da doença por pelo menos um ano e que responderam a questionário de qualidade de vida, demonstra que a maioria deles considera o tratamento radical ao qual foram submetidos perfeitamente aceitável e que lhes garantiu boa qualidade de vida (VARTANIAN e KOWALSKI 2009). Porém o desenvolvimento de sintomas de disfagia, por pacientes submetidos a tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço, caracteriza-se como morbidade bastante significativa, estando relacionadas, principalmente quando graves, com comprometimento da qualidade de vida, ansiedade e depressão (NGUYEN et al. 2005).

Portanto, a insistência em se realizar a reabilitação destes pacientes é necessária e o envolvimento de toda uma equipe multidisciplinar pode otimizar os resultados (GAZIANO 2002; MANIKANTAN et al. 2009; MURPHY e GILBERT 2009). Alguns estudos recentes com análises uni e multivariadas vem analisando quais fatores clínicos estariam associados com ou poderiam predizer o desenvolvimento de toxicidade severa pós esquema de quimiorradioterapia para tratamento de neoplasias de cabeça de pescoço. Entre os diversos fatores estudados estão dose e volume de radiação recebida na laringe e faringe, sítio e estágio do tumor primário, idade avançada do paciente, esquema quimioterápico associado, ressecção cervical após radioterapia e outros (MACHTAY et al. 2008; KOIWA et al. 2009; CAUDELL et al. 2010; CHEN et al. 2010). Quando estes fatores estiverem melhor analisados e a sua influência no desenvolvimento dos

sintomas de disfagia ficar bem estabelecida, algumas medidas poderão ser tomadas a fim de se diminuir a incidência deste evento, como por exemplo, planejamento com esquemas diferentes de drogas quimioterápicas e de dose e volume de radioterapia para pacientes idosos, a inclusão de estruturas envolvidas no processo de deglutição ao esquema de radioterapia com intensidade modulada a fim de reduzir a dose de radiação sobre elas, a introdução precoce de esquema de reabilitação oral e de avaliação da deglutição, evitar períodos com jejum via oral absoluto ou ainda outras estratégias terapêuticas que ainda venham a se ser desenvolvidas a fim de que a incidência desta complicação em séries futuras seja menor.

Outra questão que precisa ser abordada diz respeito ao limite terapêutico do tratamento conservador das estenoses faringo – esofágicas, visto que registrou-se ultimamente avanços tecnológicos importantes em relação às técnicas cirúrgicas que poderiam ser utilizadas para abordar cirurgicamente estes pacientes, mas sem dúvida deve-se levar em conta o risco maior de se reoperar pacientes tratados previamente com radioterapia (KIM et al. 2007; TAKI et al. 2010). No entanto garantir ao paciente sobrevivente ao câncer de cabeça e pescoço a possibilidade de se alimentar via oral deve ser um dos objetivos principais da equipe que os atende.

Outro aspecto a ser discutido diz respeito a metodologia utilizada neste estudo. Em relação ao questionário sobre disfagia Swall-QOL, apesar do pequeno número de pacientes na amostra, observamos melhora ou manutenção dos escores nos domínios avaliados ao longo do tempo, com algumas variações, em todos os pacientes que responderam ao tratamento.

Em alguns pacientes (por ex paciente 1, Figura 1) obtivemos escores maiores no momento 90 dias de seguimento do que nos momentos 30 e/ou 60 dias, o que não era realmente esperado. Isto possivelmente deve-se ao fato de o paciente estar mais confiante em relação à manutenção dos resultados da dilatação após 90 dias do procedimento, visto que antes da MMC, a cada 21 dias ele tinha recidiva dos sintomas e necessitava realizar nova dilatação. Porém ao final do nosso estudo, pudemos observar que o questionário Swall-QOL é bastante longo, sem um escore final único, sendo necessário se avaliar cada domínio em separado e não caracteriza muito bem o grau de disfagia, propriamente dita. Para avaliarmos a qualidade de vida ligada a disfagia para pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço existe hoje outra ferramenta em vias de ser validada para a língua portuguesa que é o M.D. *Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI) desenhado e validado em 2001 por CHEN et al. Este é um questionário mais compacto, que avalia os domínios global, emocional, funcional e físico dando um escore final único, que reflete o impacto da disfagia na qualidade de vida deste grupo de pacientes, portanto seria provavelmente mais fácil de se avaliar a evolução após o tratamento levando-se em conta uma única medida e não 10 domínios.

Na avaliação da variabilidade do grau de disfagia após uma intervenção, em pacientes com disfagia grave e estase, o videodeglutograma não se mostrou muito sensível neste estudo. Talvez a validação de outras ferramentas para este fim se faça necessária. A avaliação realizada não mostrou muita sensibilidade em caracterizar e

avaliar a melhora dos sintomas após a dilatação, que foi caracterizada, apesar do pequeno número da amostra, no questionário clínico. Como todos os pacientes apresentavam estase nos diversos sítios e a disfagia foi caracterizada principalmente por este critério, talvez outro tipo de análise que leve em conta o fator tempo, nas diversas fases da deglutição possa ser mais sensível, como a avaliação da deglutição através do *Swallowing Work Station*, que segundo trabalho de KIM et al. (2005) parece efetivamente medir tempo, nas diversas fases da deglutição, podendo acrescentar sensibilidade a este método. Além disto, a avaliação mensal dos pacientes através da videofluoroscopia, associada a avaliação clínica e a aplicação do questionário poderia trazer mais detalhes sobre a evolução destes pacientes.

A análise da consistência da dieta não foi uma análise dirigida, realizada com perguntas específicas no questionário e sim com as perguntas abertas do Swall-QOI, por isto é um dado que foi levado em conta, para mostrar uma tendência, mas talvez fosse preciso um questionário mais específico, que caracterizasse melhor esta variável, como por exemplo a *Food Oral Intake Scale* (FOIS), que classifica a consistência da dieta em uma escala de 1 a 7 (CRARY et al. 2005) quantificando assim esta variável.

Este estudo mostrou a eficácia e a segurança da aplicação da MMC tópica associada ao procedimento de dilatação endoscópica nos pacientes com estenose faringo-esofágica refratária após tratamento multimodal para câncer de cabeça e pescoço. No entanto, o resultado não se manteve a longo prazo. Outros procedimentos experimentais, como a utilização de

stents também já foram estudados (HOLM et al. 2008 e casuística do serviço, dados ainda não publicados) com taxas relativamente altas de complicações e resultados que também não se mantiveram com o tempo. Deste modo, o estudo proposto, que associa repetições de dilatação endoscópica e uso tópico de MMC deve ser elaborado e implementado.

Existem algumas descrições de novas técnicas cirúrgicas com colocação de *stent* intraoperatório, no intuito de moldar a anastomose, evitar a reestenose e a formação de fístulas. Esta técnica foi descrita para tratamento cirúrgico de estenoses refratárias pós ingestão de cáusticos (YANNOPOULOS et al 2006) porém os resultados ainda são preliminares. Ainda há necessidade de desenvolvimento e estudo de novas técnicas cirúrgicas para solução definitiva desta grave complicação pós tratamento oncológico, quanto o tratamento conservador não for bem sucedido.

6 CONCLUSÃO

A utilização da Mitomicina C tópica aliada ao programa de dilatações endoscópicas mostrou eficácia ao prolongar significativamente o período interdilatações, sem apresentar nenhum tipo de efeito colateral ou complicação decorrente da utilização da mesma. Porém houve recidiva em todos os pacientes que tiveram que retornar ao tratamento de dilatações.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afzal NA, Albert D, Thomas AL, Thomson M. A child with oesophageal strictures. **Lancet** 2002; 359:1032.

Ahlawat SK, Al-Kawas FH. Endoscopic management of upper esophageal strictures after treatment of head and neck malignancy. **Gastrointest Endosc** 2008; 68 :19-24.

Annino DJ Jr, Goguen LA. Mitomycin for the treatment of pharyngoesophageal stricture after total laryngopharyngectomy and microvascular free tissue reconstruction. **Laryngoscope** 2003; 113:1499-502.

Butler C, Madden JW, Davis WM, et al. Morfologic aspects of experimental esophageal lye strictures. II. Effects of steroid hormone, bougienage, and induced lathyrism on acute lye burn. **Surgery** 1997; 81:431-5.

Carrara-de Angelis E, Feher O, Barros AP, et al. Voice and swallowing in patients enrolled in a larynx preservation trial. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2003 ;129:733-8.

Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, et al. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2010; 76:403-9.

Chen AM, Li BQ, Jennelle RL, et al. Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer. **Head Neck** 2010; 32:178-83.

Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2001; 127:870-6.

Cognetti DM, Weber RS, Lai SY. Head and neck cancer: an evolving treatment paradigm. **Cancer** 2008; 113 (7 Suppl):1911-32.

Crary MA, Carnaby-Mann GD, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. **Arch Phys Med Rehabil** 2005; 86:1516-1520.

Desai DC, Swaroop VS, Mohandas KM, et al. Out-patient esophageal dilatation: an experience in 130 patients using Savary-Gilliard dilators. **Indian J Gastroenterol** 1992; 11:65-7.

ESMO Guidelines Working Group, Pivot X, Villanueva C. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2007; 18 Suppl 2:ii65-6.

Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. **Cancer Control** 2002; 9:400-9.

Gillespie MB, Day TA, Sharma AK, Brodsky MB, Martin-Harris B. Role of mitomycin in upper digestive tract stricture. **Head Neck** 2007; 29:12-7.

Gray ST, Tritle N, Li W. The effect of mitomycin on extracellular matrix proteins in a rat wound model. **Laryngoscope** 2003; 113:237-42.

Herson J. Statistical aspects in the design and analysis of phase II clinical trials. In: Buyse ME, Staquet M J, Sylvester RJ, editors. **Cancer clinical trials methods and practice**. Oxford, Oxford Medical Pu; 1983. p.239-57.

Holm AN, de la Mora Levy JG, Gostout CJ, Topazian MD, Baron TH. Self-expanding plastic stents in treatment of benign esophageal conditions. **Gastrointest Endosc** 2008; 67:20-5.

Homs MY, Steyerberg EW, Kuipers EJ et al. Causes and treatment of recurrent dysphagia after self-expanding metal stent placement for palliation of esophageal carcinoma. **Endoscopy** 2004; 36:880-6.

Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2005; 133:831-5.

Jang CH, Song CH, Pak SC. Effect of exposure to mitomycin C on cultured tympanic membrane fibroblasts. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** 2003; 67:173-6.

Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB et al. Prolonged localized tissue effects from 5 minute exposures to fluoracil and mitomicyn-C. **Arch Ophthalmol** 1993; 111:263-7.

Kim AJ, Suh JD, Sercarz JA et al. Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. **Laryngoscope** 2007; 117:1019-23.

Kim Y Kim Y, McCullough GH, Asp CW. Temporal measurements of pharyngeal swallowing in normal populations. **Dysphagia** 2005; 20:290-6.

Koiwai K, Shikama N, Sasaki S et al. Risk factors for severe dysphagia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers. **Jpn J Clin Oncol** 2009; 39:413-7.

Lawson JD, Otto K, Grist W, Johnstone PA. Frequency of esophageal stenosis after simultaneous modulated accelerated radiation therapy and chemotherapy for head and neck cancer. **Am J Otolaryngol** 2008; 29:13-9.

Lee M, Kubik CM, Polhamus CD, et al. Preliminary experience with endoscopic intralesional steroid injection therapy for refractory upper gastrointestinal strictures. **Gastrointest Endosc** 1995; 41:598-601.

Lee WT, Akst LM, Adelstein DJ, et al. Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation. **Head Neck** 2006; 28:808-12.

Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. **J Clin Oncol** 2008; 26:3582-9.

Manikantan K, Khode S, Sayed SI, et al. Dysphagia in head and neck cancer. **Cancer Treat Rev** 2009; 35:724-32.

McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, et al. The SWAL-QOL outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: I – conceptual foundation and item development. **Dysphagia** 2000; 15:115-21.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Laringe**. Disponível em: <URL:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/laringe>> [2010 maio 31]

Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. **Semin Radiat Oncol** 2009; 19:35-42.

[NCI] National Cancer Institute. **SEER stat fact sheets: oral cavity and pharynx**. Available from: <URL:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav0.html>> [2010 maio 31]

Nguyen NP, Frank C, Moltz CC et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 61:772-8.

Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Dysphagia severity following chemoradiation and postoperative radiation for head and neck cancer. **Eur J Radiol** 2006; 59:453-9

Nguyen NP, Smith HJ, Moltz CC, et al. Prevalence of pharyngeal and esophageal stenosis following radiation for head and neck cancer. **J Otolaryngol Head Neck Surg** 2008; 37:219-24.

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

Pereira-Lima JC, Ramires RP, et al. Endoscopic dilatation of benign esophageal strictures: report on 1043 prodedures. **Am J Gastroenterol** 1999; 94:1497-501.

Phillips RM, Burger AM, Loadman PM, et al. Predicting tumor responses to mitomycin C on the basis of DT-diaphorase activity or drug metabolism by tumor homogenates: implications for enzyme-directed bio-reductive drug development. **Cancer Res** 2000; 60:6384-90.

Portas JG. **Validação para a língua portuguesa dos questionários: qualidade de vida em disfagia (SWAL-QOL) e satisfação do paciente e qualidade do cuidado no tratamento da disfagia (SWAL-CARE)**. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, et al. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe? **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2002; 128:401-6.

Ramage JI Jr, Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. **Am J Gastroenterol** 2005; 100:2419-25.

Roh JL, Lee YW, Park CI. Can mitomycin C really prevent airway stenosis? **Laryngoscope** 2006; 116:440-5.

Rosseneu S, Afzal N, Yerushalmi B, et al. Topical application of mitomycin-C in oesophageal strictures. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2007; 44:336-41.

Shim CS, Jung JS, Bhandari S, et al. Management of malignant strictures of the cervical esophagus with newly-designed self-expanding metal stent. **Endoscopy** 2004; 36:554-7.

Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. **Laryngoscope** 2006; 116:1923-5.

Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? **Laryngoscope** 2009; 119:272-83.

Sullivan CA, Jaklitsch MT, Haddad R, et al. Endoscopic management of hypopharyngeal stenosis after organ sparing therapy for head and neck cancer. **Laryngoscope** 2004; 114:1924-31.

Sundelöf M, Ringby D, Stockeld D, et al. Palliative treatment of malignant dysphagia with self-expanding metal stents: a 12-year experience. **Scand J Gastroenterol** 2007; 42:11-6.

Taki S, Homma A, Oridate N, et al. Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. **Eur Arch Otorhinolaryngol**. 2010 May 22.

Tytgat GN. Results of conservative treatment of benign esophageal strictures: a follow up study on 100 patients. **Gastroenterology** 1982; 82:487-93.

Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. **Surgery** 2009; 145:219-25.

Türkyilmaz Z, Sonmez K, Demirtola A, et al. Mitomicyn C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. **J Surg Res** 2005; 123:182-7.

Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, Simpson CB, Merati AL. Mitomycin-c application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2006; 134:403-6.

Uhlem S, Fayoux P, Vachin F, et al. Mitomycin C: an alternative conservative treatment for refractory esophageal stricture in children? **Endoscopy** 2006; 38:404-7.

Vartanian JG, Kowalski LP. Acceptance of major surgical procedures and quality of life among long-term survivors of advanced head and neck cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2009; 135:376-9.

Warner D, Brietzke SE. Mitomycin C and airway surgery: how well does it work? **Otolaryngol Head Neck Surg** 2008; 138:700-9.

Yannopoulos P, Lytras D, Paraskevas KI. Esophageal reconstruction with intraoperative dilatation of the hypopharynx for the management of chronic corrosive esophageal strictures: a technical tip. **Eur J Cardio-Thoracic Surg** 2006; 30: 940 - 42

Zerbinatti A. **Avaliação videofluoroscópica da deglutição após laringectomia e faringolaringectomia total**. São Paulo; 2004. [Monografia de Conclusão-Fundação Antônio Prudente].

Anexo 1 - Questionário Swal-QOL

Nome: _____

Data: _____

Instruções para Completar os Estudos da Qualidade de Vida em Disfagia MCHORNEY et al. (2000)

Esse questionário foi feito para saber como seu problema de deglutição tem afetado sua qualidade de vida no dia - a - dia.

Por favor, tenha atenção para ler e responder cada questão. Algumas questões podem parecer iguais às outras, mas cada uma é diferente.

Exemplo de como as questões irão estar neste protocolo

1- No último mês quantas vezes você sentiu os sintomas abaixo:

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um Pouco	Nunca
Sentiu-se fraco	1	2	3	4	5

Obrigada por fazer parte deste estudo!!!!

NOTA IMPORTANTE: Entendemos que você pode ter vários problemas físicos. Algumas vezes é difícil separá-los das dificuldades de deglutição, mas esperamos que você dê o seu melhor para se concentrar somente nas dificuldades de deglutição. Obrigada pelo seu esforço em completar este questionário.

SWAL QOL

- 1- Abaixo estão algumas questões gerais que podem ser mencionadas pelas pessoas com distúrbios de deglutição. No último mês, o quanto às questões a seguir tem sido verdadeiras para você?

(circular um número em cada linha)

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Lidar com meu problema de deglutição é muito difícil.	1	2	3	4	5
Meu problema de deglutição é a maior perturbação de minha vida.	1	2	3	4	5

- 2- Abaixo estão alguns aspectos da alimentação do dia-a-dia relatados pelos pacientes com distúrbios de deglutição. No último mês, o quanto essas questões tem sido verdadeiras para você?

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Na maioria dos dias, sinto que tanto faz se como ou não	1	2	3	4	5
Levo mais tempo para comer do que outras pessoas.	1	2	3	4	5
Estou raramente com fome.	1	2	3	4	5
Levo muito tempo para comer minha refeição.	1	2	3	4	5
Alimento-me sem sentir prazer	1	2	3	4	5

- 3- Abaixo estão alguns problemas físicos que as pessoas com distúrbios de deglutição podem apresentar. No último mês, qual a periodicidade que apresentou cada um destes problemas como resultado do seu problema de deglutição? (circular um número em cada linha)

	Sempre	Frequentemente	Algumas vezes	Difícilmente	Nunca
Tosse	1	2	3	4	5
Engasgo quando me alimento	1	2	3	4	5
Engasgo com líquidos	1	2	3	4	5
Apresento saliva grossa ou secreção	1	2	3	4	5
Vômito	1	2	3	4	5
Enjôo	1	2	3	4	5
Dificuldades na mastigação	1	2	3	4	5
Excesso de saliva ou secreção	1	2	3	4	5
Pigarros	1	2	3	4	5
A comida pára na garganta	1	2	3	4	5
A comida pára na boca	1	2	3	4	5
Bebida ou comida escorrem da boca	1	2	3	4	5
Bebida ou comida saem pelo nariz	1	2	3	4	5
Tosse para retirar o líquido ou a comida para fora da boca quando estes estão parados	1	2	3	4	5

- 4- Responda algumas perguntas sobre como os problemas de deglutição têm afetado sua alimentação no último mês. (circular um número em cada linha)

	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Saber o que posso ou não posso comer é um problema para mim	1	2	3	4	5
É difícil de achar alimentos que posso e gosto de comer	1	2	3	4	5

- 5- No último mês, qual a frequência que as afirmativas abaixo sobre a comunicação aplicam-se a você devido a seu problema de deglutição? (circular um número em cada linha)

	Todas as vezes	Maior parte das vezes	Algumas vezes	Poucas vezes	Nenhuma vez
As pessoas têm dificuldade em me entender	1	2	3	4	5
Tem sido difícil me comunicar claramente	1	2	3	4	5

- 6- Abaixo estão algumas preocupações que as pessoas com problema de deglutição às vezes mencionam. No último mês, qual a periodicidade que apresentou cada uma dessas preocupações?

	Sempre	Frequentement e	Algumas vezes	Difícilmente	Nunca
Tenho medo de engasgar quando me alimento	1	2	3	4	5
Preocupo – me em ter pneumonia	1	2	3	4	5
Tenho medo de me engasgar com líquidos	1	2	3	4	5
saber quando vou engasgar é muito difícil	1	2	3	4	5

- 7- Abaixo estão algumas preocupações que as pessoas com problema de deglutição às vezes mencionam. No último mês, qual a periodicidade que apresentou cada uma dessas preocupações?

(circular um número em cada linha)

	Sempre	Frequentemente	Algumas vezes	Difícilmente	Nunca
Tenho medo de engasgar quando me alimento	1	2	3	4	5
Preocupo – me em ter pneumonia	1	2	3	4	5
Tenho medo de me engasgar com líquidos	1	2	3	4	5
saber quando vou engasgar é muito difícil	1	2	3	4	5

- 8- No último mês, quanto as afirmativas a seguir têm sido verdadeiras devido ao seu problema de deglutição?

(circular um número em cada linha)

	Quase sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um pouco	Nunca
Meu problema de deglutição me deprime	1	2	3	4	5
Ter que tomar muito cuidado quando bebo ou como me aborrece	1	2	3	4	5
Tenho estado desanimado com meu problema de deglutição	1	2	3	4	5
Meu problema de deglutição me frustra	1	2	3	4	5
Fico impaciente em lidar com meu problema de deglutição	1	2	3	4	5

- 9- Pense em sua vida social no último mês. Como poderia concordar ou discordar das afirmativas a se: (circular um número em cada linha)

	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Deixo de sair para comer devido ao meu problema de deglutição	1	2	3	4	5
Meu problema de deglutição torna difícil ter uma vida social.	1	2	3	4	5
Meu trabalho ou minhas atividades de lazer mudaram pelo problema de deglutição	1	2	3	4	5
Programas sociais e férias não me satisfazem devido ao problema de deglutição	1	2	3	4	5
Meu papel com família e amigos têm mudado devido ao problema de deglutição	1	2	3	4	5

- 10- No último mês, quantas vezes você sentiu algum desses sintomas físicos? (circular um número em cada linha)

	Sempre	Muitas vezes	Algumas vezes	Um Pouco	Nunca
Sente-se fraco?	1	2	3	4	5
Tem problema para dormir?	1	2	3	4	5
Sente-se cansado?	1	2	3	4	5
Dorme a noite toda?	1	2	3	4	5
Sente-se exausto?	1	2	3	4	5

11- Hoje, você recebe algum tipo de alimento (comida ou líquido) por sonda? (1) Não
(2) Sim

12- Circule a letra da descrição abaixo que melhor descreve a consistência ou textura da comida que você vem se alimentando mais frequente nesta última semana.

- A- Circule esta se você está se alimentando com uma dieta normal, com uma variedade de alimentos, incluindo alimentos mais difíceis de mastigar como carne, cenoura, pão, salada e pipoca .
- B- Circule esta se você está comendo alimentos macios, fáceis de mastigar como cozidos, frutas em conserva, legumes cozidos e sopas cremosas.
- C- Circule esta se você está comendo alimentos mais pastosos, passados no liquidificador ou processador.
- D- Circule esta se a maior parte de sua alimentação tem sido via sonda, porém algumas vezes toma sorvete, pudim , purê de maçã e outras comidas prazerosas.
- E- Circule esta caso toda sua alimentação seja pela sonda.

13- Circule a letra da descrição abaixo que melhor descreve a consistência dos líquidos que tem ingerido na última semana.

- A- Circule esta se você ingere líquidos como água, leite, chá, suco e café.
- B- Circule esta se você ingere líquidos um pouco mais espessos como suco de tomate ou iogurte. Este tipo de líquido goteja lentamente da colher quando você a vira para baixo.
- C- Circule esta se você ingere líquidos moderadamente espessos, como vitamina grossa. Este tipo de líquido é difícil de sugar pelo canudo ou goteja da colher lentamente, gota a gota, quando a colher é inclinada, como se fosse mel.
- D- Circule esta se você ingere líquidos bem engrossados, como o pudim. Este tipo de alimento fica na colher quando ela é virada.
- E- Circule esta se você não ingere líquidos pela boca.

13 .Você diria que sua saúde é:

(1) Ruim (2) Satisfatória (3) Boa (4) Muito Boa (5) Excelente

Questões gerais sobre você

Quando é seu aniversário? ____/____/____ Qual é a sua idade? ____
dia mês ano

Seu sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Qual é sua raça ou grupo étnico?

(1) Branca (2) Negra (3) Amarela (4) Ignorada

Qual a sua graduação? (0) analfabeto (1)1º grau completo (2)1º grau incompleto
(3)2º grau completo (4) 2º grau incompleto (5) 3º grau completo

Qual seu estado civil? (1) Nunca casou (2) Casado (3) Divorciado (4) Separado (5) Viúvo

Alguém te ajudou responder essas questões?

- (1) Não, respondi sozinho (2) Sim, alguém me ajudou responder

Como alguém te ajudou a responder essas questões?

- (1) Leu as questões e/ou escreveu as respostas que você deu
(2) Respondeu as questões para você
(3) Foi ajudado de outra forma

____/____/____
dia mês ano

Comentários:

Você tem algum comentário sobre esse questionário? Agradecemos os comentários gerais ou sobre perguntas específicas, especialmente se tiver alguma que não ficou clara ou confusa para você.

Obrigada por completar o estudo dos cuidados com a deglutição!

Anexo 2 - Protocolo – Mitomicina C

Nome _____

RG _____

Sexo: _____ Idade: _____

Telefone para contato: _____

Consentimento assinado: sim

Data da entrada no estudo (admissão): ____/____/____

1-Uso de anticoagulante nos últimos 07 dias: ☐ 1-S ☐ 2-N

2-Uso de AINES/AAS nos últimos 07 dias: ☐ 1-S ☐ 2-N

3-Comorbidades

(definido pelo uso de medicação para):

4-PA e FC: ____/____ mmHg ____ bpm

6-Hb/Ht: ____/____

7-Plaquetas: _____

8-TP/INR: _____

9-Proteína: _____ Total _____ Albumina

10-Cirurgia: _____ SIM _____ NÃO

11-Tipo de Cirurgia: _____

12-Radioterapia: _____ SIM _____ NÃO

Dose total _____ Número de sessões _____

13-Dilatações:

Início: _____

Tipo: _____ Sonda _____ Balão _____ Máximo

Número de dilatações: _____

Resposta a dilatações: _____

14-Fez uso de substância adjuvante nas dilatações:

Tipo: _____

Dose: _____ Sessões: _____

Resposta: _____

15-Utiliza:

SNE: _____ SIM _____ NÃO _____ JÁ USOU

Gastrostomia: _____ SIM _____ NÃO _____ JÁ USOU

16-Peso atual: _____

17-Altura: _____

18-IMC: _____

19-Tipo de dieta aceita: ____ líquida ____ pastosa ____ sólida

20-Videodeglutograma:

21- Endoscopia Índice:

22-Dilatação : Tipo: _____ Sonda _____ Balão _____ máximo

23-Mitomicina C

Concentração: _____ Tempo: _____

24-Videodeglutograma:

25-Retorno em: _____

26-Peso após _____ dias

27-IMC: _____

28-Tipo de dieta aceita: ____ líquida ____ pastosa ____ sólida

29-EDA

Anexo 3 - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 31 de Julho de 2008.

Ao
Dr. Luiz Paulo Kowalski.

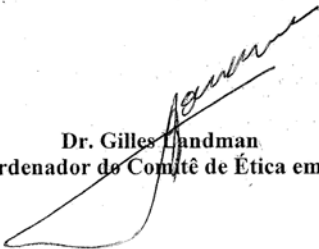
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1075/08
"Avaliação da eficácia da Mitomicina-C nas estenoses refratárias pós-tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 08/07/2008, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 27/05/2008, aprovaram a realização do estudo em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o Questionário Swal-QOL e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com resoluções CNS;
- Declaração sobre os dados coletados, publicação dos dados e propriedade das informações geradas;
- Declaração sobre o plano de recrutamento dos sujeitos de pesquisa, circunstâncias e responsáveis pela obtenção do TCLE;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de infra-estrutura e instalações;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Fonoaudiologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento dos Serviços Endoscópicos.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 6 meses.

Atenciosamente,


Dr. Gilles Landman
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR EM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA

Título do Protocolo	Avaliação da eficácia da mitomicina-C nas estenoses refratárias pós tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço.
Médico do Estudo	Dra Adriane Graicer Pelosof.
Endereço	Rua Professor Antônio Prudente, 211. Liberdade.
Telefone	Telefone 2189-1226; caso não obtenha informações/ esclarecimentos suficientes, entrarei em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do AC Camargo - SP, pelo telefone 2189-5020.

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido fornece informações sobre o estudo de pesquisa e explica o que acontecerá se você participar dele. Ele descreve os riscos ou desconfortos que você pode sentir e o que nós esperamos aprender com este estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pode conter palavras que você não entenda. Este termo tem este nome porque você deverá tomar uma decisão voluntária de participar deste estudo apenas após ter lido e compreendido este documento.

Você terá tempo suficiente para ler e compreender as informações e para pedir ao médico do estudo que explique tudo o que você não entender. Você terá também tempo para pensar sobre o estudo em casa e discuti-lo com a sua família.

Este estudo foi analisado e autorizado por um comitê de ética em pesquisa para garantir sua segurança e proteger seus direitos.

Sua participação no estudo é voluntária (você não é obrigado(a) a participar). Se você decidir participar deste estudo, será pedido que você assine este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ele descreve os objetivos, procedimentos (o que acontecerá a você), benefícios, riscos, desconfortos e responsabilidades do estudo.

Por favor, peça ao médico do estudo ou à equipe do estudo que explique quaisquer palavras ou informações que você não entenda claramente.

Se você quiser, escolha alguém de sua confiança para conversar sobre o estudo que você está sendo convidado a participar. Muitas vezes isto ajuda a pensar melhor antes de tomar sua própria decisão. Não assine este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido até que o médico do estudo ou a equipe do estudo tenham respondido suas perguntas e você decida que quer participar neste estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será usado única e exclusivamente para participação desta pesquisa, não havendo possibilidade de estender esta mesma autorização para outros projetos. A sua participação neste estudo não substitui seu tratamento médico habitual. Todo procedimento (explicação dos procedimentos, preenchimento dos questionários, e medidas de avaliação) levará, em média, cinquenta minutos.

Os dados pessoais fornecidos por você ou obtidos em seu prontuário médico permanecerão confidenciais.

Justificativa e objetivos deste estudo:

Muitos pacientes tratados por tumores de região de cabeça e pescoço, principalmente quando são diagnosticados em fase avançada, podem desenvolver estenoses (estreitamentos) da faringe e esôfago, o que torna difícil ou às vezes impossível a passagem de líquidos e alimentos, impedindo que a pessoa coma pela boca.

O tratamento de rotina para tratar estas estenoses é realizar dilatações endoscópicas, ou seja, durante o exame chamado EDA (endoscopia digestiva alta), são passados equipamentos especiais para aumentar o calibre do esôfago e/ou da faringe (balão ou sondas) e assim permitir a passagem de alimento.

Contudo, mesmo realizando corretamente as dilatações endoscópicas, alguns pacientes não apresentam melhora com este tratamento. O que acontece é que depois de um período de tempo considerado curto, em média 3 semanas, a região dilatada volta a ficar estreita (fecha novamente) e não deixa o paciente se alimentar normalmente pela boca.

O objetivo deste estudo é avaliar se o uso de mitomicina-C (uma medicação tópica aplicada no local após a dilatação, durante a realização de endoscopia) pode contribuir para reverter de alguma forma a estenose (estreitamento) da faringe e esôfago, nos pacientes que não respondem ao tratamento de rotina para estes casos. Associar o uso da mitomicina-C no local da estenose durante a realização da dilatação endoscópica é uma tentativa de manter o resultado da dilatação por mais tempo, aumentando o intervalo entre as dilatações endoscópicas de rotina, e permitindo que o paciente alimente-se pela boca.

Vários estudos da literatura citam o uso tópico de mitomicina-C, que diminui o processo de cicatrização e com isso diminui a chance de voltar a fazer estenose, mas não há estudos ainda que descrevem seu uso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço após seu tratamento.

Se você está sendo convidado a participar deste estudo é porque você tem uma única estenose segmentar, diagnosticada em tratamento de rotina (que é a dilatação endoscópica periódica), na tentativa de melhorar sua disfagia, ou seja, sua dificuldade de deglutir alimentos.

Contudo, seu médico endoscopista detectou que mesmo depois de, pelo menos, 3 dilatações endoscópicas realizadas com intervalo de até 3 semanas, você não apresentou a resposta de melhora clínica e endoscópica esperada. Isto caracteriza que você tem estenose refratária (que não responde, não tem melhora) às dilatações endoscópicas que estão sendo feitas. O seu médico endoscopista sabe que você não está tendo a melhora esperada com o tratamento porque o exame de videodeglutograma (exame realizado pela equipe de fonoaudiologia para avaliar se houve melhora na sua dificuldade de deglutir depois das dilatações endoscópicas) que você fez não mostrou melhora, e você também não notou a melhora esperada, o que foi percebido com as respostas que você deu ao responder um questionário sobre disfagia (aplicado antes e depois da dilatação endoscópica e realização do videodeglutograma).

Caso você concorde em participar deste estudo, durante a próxima sessão de dilatação endoscópica de rotina programada para você, a medicação mitomicina-C será aplicada no local (uso tópico) da sua estenose. Depois de no mínimo 48 horas até o máximo de 72 horas da aplicação da medicação (mitomicina-C tópica), você realizará um novo videodeglutograma (de rotina) e responderá ao questionário de disfagia. Este acompanhamento será realizado uma vez a cada 4 semanas, e esta rotina se repetirá por no mínimo 6 meses, ou até haver recidiva da estenose ou da doença.

Por quê fui convidado a participar do estudo? Você está sendo convidado a participar deste estudo por que:

- 1) você não apresentou resposta prévia ao programa de dilatação;
- 2) você não tem doença neoplásica (oncológica/tumoral) no local da estenose;
- 3) você foi submetido à pelo menos 3 dilatações endoscópicas realizadas com intervalo de até 3 semanas entre elas, e não apresentou a melhora clínica e/ou endoscópica esperada pela realização dos procedimentos, o que demonstra que você tem estenose refratária (que não melhora, não responde) ao tratamento instituído até o momento.
- 4) você tem condições clínicas para ser sedado e ser submetido ao exame EDA (endoscopia digestiva alta);
- 5) você tem condições clínicas para ser submetido ao exame videodeglutograma;
- 6) você tem condições clínicas para responder ao questionário sobre disfagia;
- 7) você não tem antecedente conhecido de alergia a Mitomicina-C.

Descrição do estudo:

O exame que você está sendo convidado a participar demora cerca de 40 minutos. Você será submetido a mesma rotina de seu tratamento habitual, acrescentando-se apenas a aplicação da medicação do estudo (Mitomicina-C).

Visitas do estudo e procedimentos:

O estudo será explicado a você durante a consulta médica com o médico endoscopista, que será chamada consulta de seleção (ou triagem). Caso você aceite participar do estudo, você poderá optar por assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido neste momento, ou poderá levá-lo consigo, trazendo-o na próxima consulta de rotina agendada, quando deverá decidir pela participação ou não no protocolo de estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser assinado na presença do médico responsável do estudo, ou de outro médico delegado por ele para esta função.

Após um período variável de 48 a 72 horas de realizada a endoscopia digestiva alta e aplicada a medicação (Mitomicina-C tópica no local da estenose), será realizado novo videodeglutograma e você será convidado(a) a responder novamente o questionário de disfagia, o que você já faz de rotina em seu tratamento. Esta rotina será repetida a cada 4 semanas. É importante você saber que o tratamento de rotina no seu caso é ser submetido(a) a dilatações endoscópicas repetidas (periódicas) para alívio dos sintomas de dificuldade de deglutição (disfagia), acompanhamento da equipe de fonoaudiologia, realização de videodeglutogramas e terapia de deglutição, além de responder periodicamente questionário específico para avaliação de disfagia, e tudo isso continuará a ser feito mesmo que você não aceite participar deste estudo. A única coisa que será realizada de diferente da rotina de seu tratamento atual, caso você aceite participar deste estudo, é que você vai receber uma medicação tópica na estenose (mitomicina-C) durante a dilatação endoscópica periódica que você precisa realizar. O objetivo deste estudo é verificar se o uso desta medicação aplicada no local da estenose contribuirá de alguma forma para a melhor cicatrização da região da estenose (estreitamento) que você está tratando, permitindo que a região mantenha a passagem aberta e assim seja possível a passagem de alimentos.

Responsabilidades do participante do estudo:

Como participante do estudo, você tem certas responsabilidades para ajudar a garantir a qualidade do estudo. Tais responsabilidades estão relacionadas à seguir:

- Realizar todos os retornos em consulta solicitados,
- Seguir as instruções fornecidas,
- Responder adequadamente aos questionamentos que forem feitos à você sobre seu estado de saúde.
- Informar o médico responsável do estudo ou a equipe se você decidir sair do estudo.

Possíveis benefícios:

Não há garantia de que você se beneficiará ao participar deste estudo.

Se o tratamento for eficiente no controle e/ou melhora da estenose, você poderá diminuir a necessidade de realizar as dilatações endoscópicas periódicas e poderá alimentar-se pela boca.

Além disso, futuros pacientes poderão se beneficiar com o que foi aprendido.

Participando deste estudo, você estará contribuindo em benefício da ciência, uma vez que as informações obtidas na sua avaliação poderão ajudar os médicos a aprender mais sobre as estenoses de esôfago e faringe após o tratamento de tumores de região de cabeça e pescoço, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sabendo quando indicar ou não este novo tratamento, caso ele seja eficiente.

Possíveis riscos e/ou desconfortos:

Todos os tratamentos médicos podem causar efeitos indesejáveis. Por isto, este estudo é realizado em condições cuidadosamente controladas.

Os procedimentos de endoscopia digestiva alta com dilatação endoscópica já fazem parte da rotina de seu tratamento médico, e apresenta baixo índice de complicações. Apesar da endoscopia com dilatação endoscópica ser considerado procedimento bastante seguro (apresenta baixo índice de complicações graves, em torno de 0,4%¹), riscos potenciais de complicações relacionados ao procedimento devem ser considerados, dentre os quais: perfuração no local da estenose, dor torácica, estridor transitório, febre e hematêmese¹. Além disso, sempre existe um risco potencial mínimo relacionado a um possível efeito colateral aos medicamentos empregados para sedação para realização do procedimento, mesmo que você já tenha usado as medicações antes.

A literatura mundial descreve os possíveis efeitos colaterais quando a mitomicina-C é aplicada pela veia (uso endovenoso), como náuseas, vômitos, pode haver diminuição na contagem de células brancas de defesa (leucócitos) causando diminuição das defesas do organismo, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos (causando anemia), ou plaquetopenia, que é a redução das plaquetas, que são células que atuam na coagulação, e também podem ocorrer alterações renais, queda de cabelos e feridas na boca. Contudo, os relatórios dos estudos publicados na literatura médica até o momento que descrevem o uso tópico de mitomicina-C nas mais diferentes situações, não relatam (não informam) nenhum tipo de efeito colateral causado pelo seu uso tópico (no local).

Não são esperadas complicações decorrentes do uso da mitomicina-C tópica, uma vez que nenhum tipo de complicação relacionado a esta forma de administração é citado na literatura até o momento. Contudo, você será acompanhado(a) constantemente por seu médico e a equipe do estudo, sendo constantemente monitorado(a) para identificar qualquer efeito colateral ou problema que possa

ocorrer, relacionados ao procedimento em si ou à medicação tópica que será usada. Em caso de qualquer problema, você receberá imediatamente toda a assistência médica que você precisar, e não será abandonado em momento algum.

Caso você tenha mais alguma preocupação à respeito, você deve conversar sobre isso com seu médico do estudo.

Reembolso:

Você não será pago por participar deste estudo. Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação na pesquisa.

Publicação de informações e sigilo do nome do participante:

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está autorizando acesso aos seus registros médicos. Existem normas e leis brasileiras relacionadas à privacidade que se aplicam à determinadas informações pessoais sobre saúde obtidas juntamente com este estudo. Seu sigilo será protegido nos termos permitidos pelas leis e normas aplicáveis, em qualquer ocasião. Todas as suas informações de saúde serão tratadas de acordo com as normas brasileiras (CNS 196/96).

Em razão dos objetivos do estudo, no que é permitido pela lei e pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você permite que suas informações médicas relacionadas a este estudo sejam verificadas e transferidas para formulários médicos em que os dados do estudo podem ser analisados, sempre de modo sigiloso.

O acesso às suas informações médicas e a auditoria médica somente ocorrerá se estiverem em conformidade com as leis e normas brasileiras e normas do Conselho Federal de Medicina.

Participação voluntária e término da participação:

A participação neste estudo é voluntária. Você pode escolher não participar deste estudo à qualquer momento durante o estudo. Sua escolha não terá uma consequência negativa no seu tratamento médico atual ou futuro. Não haverá punição ou perda dos benefícios aos quais você tem direito. Se você deseja retirar-se do estudo, você deve informar ao médico do estudo ou à equipe do estudo.

O médico responsável ainda poderá utilizar as informações reunidas sobre você anteriormente à sua retirada do estudo.

Mesmo que você decida sair deste estudo, você continuará sendo tratado por seus médicos normalmente, e não sofrerá qualquer tipo de punição ou retaliação porque decidiu sair do estudo.

Esclarecimentos adicionais:

Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato com a Dra Adriane Graicer Pelosof. Para quaisquer esclarecimentos relativos aos seus direitos como participante desta pesquisa e/ou a sua participação nela, entre em contato pelo telefone 2189-5000 ramal 1226. No caso de não obter informações/esclarecimentos suficientes, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do AC Camargo - SP, pelo telefone 2189-5020.

Consentimento do paciente em participar:

Li e entendi as informações acima. O médico responsável e a equipe do estudo conversaram comigo sobre este estudo e me deram a oportunidade de fazer perguntas. Minhas perguntas foram satisfatoriamente respondidas. Ao assinar este formulário, dou meu consentimento voluntário para participar do estudo de pesquisa. Também autorizo o uso e revelação das minhas informações pessoais de saúde. Não

posso participar deste estudo de pesquisa sem esta autorização. Caso eu recuse dar a minha autorização, meu tratamento médico não será afetado (mas não poderei participar deste estudo).

Ao assinar este termo, não renunciei a nenhum dos meus direitos legais como participante da pesquisa. Eu receberei uma cópia deste termo de consentimento assinado. Escolho, pelo presente, participar deste estudo de pesquisa.

Eu, _____, consinto em participar do
“Avaliação da eficácia da mitomicina-C nas estenoses refratárias pós tratamento de neoplasia de cabeça e pescoço”

São Paulo, ____ de _____ de 20__.

NOME DO PARTICIPANTE EM LETRA DE FORMA E ASSINATURA

Confirmo que o participante nomeado acima teve tempo suficiente para entender estas informações, oportunidade para fazer perguntas e concordou voluntariamente em participar deste estudo.

DATA, NOME POR EXTENSO DA PESSOA QUE EXPLICOU O CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Confirmo que eu (ou meu representante) conversei sobre este estudo com o participante nomeado acima.

DATA, NOME POR EXTENSO DO INVESTIGADOR PRINCIPAL E ASSINATURA

Anexo 5 - Fotos ilustrativas da metodologia das dilatações e do overtube

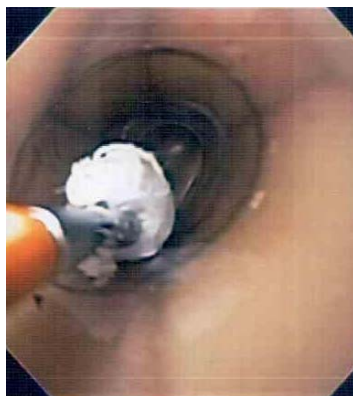
Dilatação com sonda de Savary



Dilatação com balão hidrostático



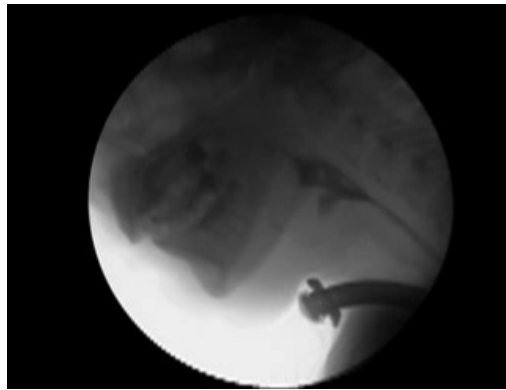
Levando a gase embebida com a MMC através do overtube para o local da estenose



Anexo 5 - Fotos ilustrativas da videofluoroscopia



ESTENOSE TOTAL



BOLUS NO ESOFAGO