

Síntomas del depresión en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento radioterápico: un estudio prospectivo

Juliana Maria de Paula¹

Helena Megumi Sonobe²

Adriana Cristina Nicolussi³

Márcia Maria Fontão Zago⁴

Namie Okino Sawada⁴

El objetivo de este estudio fue investigar la frecuencia de los síntomas de depresión en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el principio, medio y final del tratamiento radioterápico. Se trata de un estudio prospectivo, exploratorio y cuantitativo realizado con 41 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento de radioterapia en la Clínica de Oncología del Hospital Beneficencia Portuguesa de Ribeirão Preto. Los datos fueron recolectados a través del Inventario de Depresión de Beck y analizados cuantitativamente en el programa Statistical Package of Social Science. Como resultados se obtuvo los síntomas de disforia aumentaron durante el tratamiento, así como el número de pacientes con depresión. Los resultados muestran la importancia de los profesionales de salud en detectar los niveles y la prevalencia de síntomas de depresión, ya que estos síntomas tienden a aumentar y pueden llevar a consecuencias como la falta de adherencia al tratamiento y disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Descriptores: Radioterapia; Depresión; Neoplasias de Cabeza y Cuello.

¹ Alumna del curso de graduación en Licenciatura y Diplomatura en Enfermería, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil. Becario de iniciación científica del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

² Doctor, Profesor Doctor, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

³ Estudiante de doctorado, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

⁴ Libre docente, Profesor Asociado, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

Correspondencia:

Juliana Maria de Paula
Rua Mário Lamonato, 49
Bairro: Jardim Morumbi
CEP: 14680-000, Jardinópolis, SP, Brasil
E-mail: jm_paula@hotmail.com

Sintomas de depressão nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico: um estudo prospectivo

Este estudo teve como objetivo identificar a frequência dos sintomas de depressão nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em tratamento radioterápico, no início, meio e final do tratamento. Trata-se de estudo exploratório prospectivo, com abordagem quantitativa, de 41 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em tratamento radioterápico no Ambulatório de Oncologia do Hospital Beneficência Portuguesa de Ribeirão Preto. Os dados foram coletados por meio do instrumento inventário de depressão de Beck, e analisados de modo quantitativo, por meio do programa Statistical Package of Social Science. Conclui-se que os sintomas de disforia aumentaram ao longo do tratamento, assim como o número de pacientes com depressão. Os resultados mostram a importância de os profissionais da saúde detectarem a prevalência e os níveis dos sintomas de depressão, uma vez que esses sintomas tendem a aumentar, podendo levar a consequências como falta de aderência ao tratamento e diminuição da qualidade de vida desses pacientes.

Descritores: Radioterapia; Depressão; Neoplasias de Cabeça e Pescoço.

Symptoms of depression in patients with cancer of the head and neck undergoing radiotherapy treatment: a prospective study

This study aimed to investigate the frequency of symptoms of depression in patients with cancer of the head and neck undergoing radiotherapy treatment, in the initial, middle and final stages of the treatment. This is a prospective exploratory quantitative study of 41 patients with head and neck cancer, undergoing radiotherapy treatment in the Oncology Outpatient Clinic of the Beneficência Portuguese Hospital of Ribeirão Preto. Data were collected through the Beck Depression Inventory instrument, and analyzed quantitatively by means of the Statistical Package for the Social Sciences. Symptoms of dysphoria were found to increase throughout the treatment, as well as the number of patients with depression. The results show the importance for the healthcare professionals to detect the prevalence and the levels of the symptoms of depression, since these symptoms tend to increase and may lead to consequences such as a lack of adherence to treatment and a decrease in the quality of life of these patients.

Descriptors: Radiotherapy; Depression; Head and Neck Neoplasms.

Introducción

Los cánceres de cabeza y cuello representan la 6ª forma más común de todos los cánceres. La estimativa del cáncer de la cavidad oral, para el año de 2010, según el Ministerio de la Salud⁽¹⁾, es de 10.330 casos nuevos en hombres y 3.790 en mujeres. Como las cirugías de cabeza y cuello envuelven grandes resecciones, ocurren mutilaciones funcionales y estéticas que repercuten en la vida diaria de los pacientes. Otro tratamiento común en ese tipo de cáncer es la radioterapia y la quimioterapia que son usados como adyuvantes con el objetivo de inhibir las metástasis y mejorar la tasa de supervivencia⁽²⁾.

Los tratamientos del cáncer provocan varios efectos

colaterales físicos y emocionales que repercuten en la vida diaria del paciente, entre todos los síntomas la ansiedad y depresión son los síntomas psicológicos más prevalentes en pacientes con cáncer, la tasa de prevalencia varía de 13 a 54%⁽³⁻⁴⁾. De acuerdo con esos autores la variación depende de las diferentes formas de mensuración y muestras heterogéneas.

La revisión de literatura⁽⁵⁾ demostró que la depresión es el trastorno psiquiátrico más común en pacientes con cáncer, con prevalencia de 22 a 29% dependiendo de la localización del tumor, estadio clínico, dolor, desempeño funcional físico y existencia de soporte social; con relación

al cáncer de cabeza y cuello el levantamiento de un estudio⁽⁶⁾ estimó la prevalencia de la depresión entre 6 y 15%, en contraste con tasas de hasta 40% encontradas en estudios de la década del 80.

Un estudio realizado en el sector de clasificación del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del INCA⁽⁷⁾, encontró niveles elevados de síntomas depresivos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello correlacionados positivamente con la presencia de dolor. O sea, los síntomas de depresión presentes en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pueden estar relacionados entre otras causas, con el desaliento causado por el dolor.

En una investigación⁽⁵⁾ los autores relataron la dificultad en el diagnóstico de la depresión en los pacientes con cáncer, destacando que frecuentemente no es diagnosticada por falta de tiempo para investigar las cuestiones emocionales, costos asociados al tratamiento, trabajo separado de los expertos de la salud mental y oncólogo y consecuentemente, la depresión no es tratada, llevando al aumento del sufrimiento de esos pacientes, al empeoramiento en la manifestación del cáncer, a perjudicar la adhesión al tratamiento y llevando al aumento de la mortalidad.

En el estudio⁽⁸⁾ los autores destacan la prevalencia alta y muy poco explorada, de los desórdenes depresivos en pacientes con cáncer especialmente los de mayor antigüedad; fue realizada una revisión sistemática de la literatura sobre la depresión y tiempo con el cáncer. Encontraron que la tasa en la depresión mayor es moderada y la de depresión menor es alta, siendo ambas acompañadas de formas subliminares de depresión que están en riesgo de no ser reconocidas y tratadas.

La persona con cáncer necesita ajustarse a su nueva identidad de paciente oncológico, necesita manejar los efectos colaterales de la radioterapia, que pueden llevarla a sentirse impotente frente a su nueva condición⁽⁹⁾. Es muy importante la evaluación precisa de la presencia de los síntomas de depresión a lo largo del tratamiento radioterápico, de modo a amenizarlos y garantizar una buena adherencia del paciente al tratamiento.

Delante de lo expuesto, esta investigación tiene el objetivo de identificar la frecuencia de los síntomas de depresión en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento radioterápico, en el inicio, medio y final del tratamiento.

Métodos

Se trata de un estudio exploratorio, descriptivo y prospectivo, con abordaje cuantitativo. La investigación exploratoria y descriptiva fue realizada con la aplicación

del Inventario de Depresión de Beck, adaptado en Brasil por Goreinstein⁽¹⁰⁾, en el período de febrero de 2009 a julio de 2010.

El estudio fue realizado en el Centro Especializado de Oncología (CEON) de Ribeirao Preto - Sao Paulo. El CEON hace parte del Hospital Beneficencia Portuguesa, donde son realizados servicios de ambulatorio, a través de consultas, exámenes, tratamiento y seguimiento de pacientes adultos con cáncer provenientes del Sistema Único de Salud (SUS), de convenios y particulares de la ciudad de Ribeirao Preto y región.

La muestra contó con 41 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento radioterápico que aceptaron participar de la investigación y firmaron el término de consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años, diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, atendidos en el CEON, y que estaban en tratamiento.

Fueron excluidos los pacientes con otros diagnósticos y/u otros cánceres, y los que tenían algún déficit mental que pudiese dificultar la comprensión y/o la participación en el estudio y en las entrevistas.

El proyecto de investigación fue aprobado por un Comité de Ética en Investigación, manteniendo el sigilo de la identificación de los pacientes atendiendo a la Resolución del CONEP n.º 196/96⁽¹¹⁾.

Para la categorización de los datos de los pacientes, se construyó un cuestionario de identificación para la recolección de los datos sociodemográficos conteniendo las variables: sexo, edad, estado civil, procedencia, profesión/ocupación, nivel de escolaridad y religión; datos clínicos y terapéuticos; diagnóstico; realización y tipo de cirugía.

La aplicación del instrumento ocurrió en el primer ciclo de radioterapia (Baseline), donde evaluamos la presencia de síntomas de depresión. El instrumento fue aplicado en el inicio (baseline), medio (aproximadamente en la 15ª sesión) y al final del tratamiento (después de la 30ª sesión), para que fuera posible evaluar la presencia y alteraciones de los síntomas de depresión a lo largo del tratamiento radioterápico. Todos los pacientes de esa muestra respondieron el IDB en los tres momentos, no hubo pérdida de sujetos por muerte o abandono de participación en el estudio. Para la lectura del instrumento, Inventario de Depresión de Beck, seguimos los siguientes criterios:

Inventario de depresión de Beck- Escala con 21 ítems que evalúan: 1) humor deprimido, 2) pesimismo, 3) sensación de fracaso, 4) pérdida de satisfacción, 5) sentimiento de culpa, 6) sensación de castigo, 7) auto encono , (encono, aversión), 8) auto-acusación, 9)

pensamientos suicida, 10) llanto, 11) irritabilidad, 12) aislamiento social, 13) indecisión, 14) imagen corporal alterada, 15) inhibición para el trabajo, 16) anormalidad del sueño, 17) fatiga, 18) pérdida de apetito, 19) pérdida de peso, 20) preocupaciones somáticas y 21) pérdida de la libido.

La escala es puntuada con afirmaciones de 0 a 3, donde cero es ausencia del síntoma y 3 la presencia máxima del síntoma. El puntaje mínimo es 0 y el máximo es 63. Para el análisis el punto de corte se consideró como la ausencia de depresión de 0 a 15, disforia de 16 a 20 y depresión de 21 a 63.

Para el análisis de los datos, utilizamos el software *Statistical Package for Social Science* (SPSS - versión 15.0) y la prueba de consistencia interna Alpha de Cronbach para comprobar la confiabilidad del instrumento. Realizamos estadística descriptiva para los datos sociodemográficos, clínicos y análisis del IDB.

Resultados

Para comprobar la consistencia interna del IDB en la muestra estudiada, aplicamos la prueba Alpha de Cronbach con el resultado de $\alpha=0,91$, demostrando que el instrumento es confiable en esa muestra.

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas de los 41 pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia; se encontró que la mayoría de los pacientes eran procedentes de la ciudad de Ribeirao Preto (46,3%) y región (36,5%), predominantemente del sexo masculino (85,4%) en el intervalo de edad de más de 50 años (82,9%).

Tabla 1 - Estadística descriptiva de las características sociodemográficas

Características	Frecuencia	Porcentaje
	N	%
Procedencia		
Ribeirao Preto	19	46,3
Región de Ribeirao Preto	15	37
Otras	7	17
Total	41	100
Unidad Federal		
Sao Paulo	41	100
Total	41	100
Edad		
30 — 50	7	17,1
50 — 70	20	48,8
70 — 90	14	34,1
Total	41	100
Sexo		
Femenino	6	14,6
Masculino	35	85,4
Total	41	100

Tabla 1 - continuación

Características	Frecuencia	Porcentaje
	N	%
Profesión		
Ama de casa	6	14,6
Jubilado	17	41,5
Guardia/ vigía / portero	5	12,2
Ebanista/albañil/electricista	4	9,7
Labrador	9	22,0
Total	41	100
Religión		
Católico	34	82,9
Evangélico	4	9,8
Sin religión	3	7,3
Total	41	100

Tabla 2 - Estadística descriptiva de las características clínicas

Características	Frecuencia	Porcentaje
	N	%
Diagnóstico		
CA Parótida	1	2,4
CA Laringe	10	24,4
CEC Hipo-faringe/boca/cervical	30	73,2
Total	41	100
Hizo alguna cirugía		
Sí	24	58,5
No	17	41,5
Total	41	100
Hizo quimioterapia		
Sí	22	53,7
No	19	46,3
Total	41	100

En la Tabla 2 podemos observar que el diagnóstico predominante fue de carcinoma espino celular de hipo faringe, boca y cervical (73,1%) y la mayoría hizo cirugía (58,5%) y quimioterapia (53,6%).

La Tabla 3 demuestra que los síntomas de disforia aumentaron a lo largo del tratamiento. En el inicio apenas 12,1% de los pacientes presentaban esos síntomas y al final 21,9% de los pacientes presentaron síntomas de disforia. La proporción de pacientes con depresión en el inicio del tratamiento fue igual a 7,3% y al final 9,7%.

Tabla 3 - Resultado del IDB en la primera, segunda y tercera aplicación

Inventario de Depresión de Beck (valores)	1ª Aplicación	2ª Aplicación	3ª Aplicación
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
≤15	33 (80,5%)	30 (73,2%)	28 (68,3%)
16 a 20	05 (12,2%)	07 (17,1%)	09 (21,9%)
21 a 63	03 (7,3%)	04 (9,7%)	04 (9,8%)
Total	41 (100%)	41 (100%)	41 (100%)

(continúa...)

Con la finalidad de verificar se hubo diferencia estadísticamente significativa entre la primera y tercera aplicación, la segunda y tercera aplicación del IDB realizamos la prueba t de Student para muestras pareadas con los resultados de acuerdo con la Tabla 4.

Tabla 4 - Resultado de la prueba t de Student do IDB entre la primera y tercera aplicación y la segunda y tercera aplicación

IDB	Media	Desvío estándar	t de Student	p
IDB1- IDB3	-2,878	4,160	-4,160	0,000
IDB2- IDB3	-0,0707	3,716	1,219	0,230

La Tabla 4 muestra que hubo diferencia estadísticamente significativa entre la primera y tercera aplicación, mientras que entre la segunda y tercera aplicación no fue detectada diferencia estadísticamente significativa, revelando que los cambios de los síntomas de disforia y depresión fueron significativos al considerarse el inicio del tratamiento y el final.

Discusión

La caracterización sociodemográfica está de acuerdo con la literatura que demuestra la incidencia mayor del cáncer de cabeza y cuello en el sexo masculino y en el intervalo de edad de más de 50 años. Los factores de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello están asociados a los agentes mutagénicos y/o carcinogénicos, provenientes del medio ambiente, tales como tabaquismo, etilismo y factores genéticos, lo que lleva a una alta incidencia para ese tipo de cáncer en varios países. Más del 90% de los individuos con cáncer de cabeza y cuello tenían historia previa de tabaquismo y consumo de alcohol. Las condiciones inherentes del propio individuo, tales como la susceptibilidad genética, pueden también alterar esa incidencia, porque no todo fumador o alcohólico tiene el mismo riesgo de desarrollar un tumor. Factores de susceptibilidad genética pueden ser el polimorfismo genético de enzimas, que son capaces de metabolizar agentes carcinogénicos; la deficiencia en los mecanismos de reparo del ADN; las características genéticas relacionadas con sexo y grupos étnicos y los síndromes de susceptibilidad familiar al cáncer⁽¹²⁾.

En Brasil, el paciente con cáncer de cabeza y cuello presenta particularidades específicas que los diferencia incluso de las neoplasias de otros sitios; la mayoría de esos pacientes está en el intervalo de edad de más de 50 años y presenta enfermedades asociadas debido al precario estado general, en consecuencia de alteraciones provocadas por la propia enfermedad y de la situación socioeconómica, además de diversos síndromes paraneoplásicos⁽¹³⁾.

El Instituto Nacional del Cáncer apuntó el cáncer de laringe como uno de los más comunes a alcanzar la región de la cabeza y cuello, representando cerca del 25% de los tumores que acometen esa área y 2% de todas las enfermedades malignas⁽¹⁾.

La alta incidencia del cáncer de laringe en nuestro estudio (24,4%) se asemeja a la descrita en la investigación que presentó la incidencia de cáncer de las mayores ciudades de la Provincia de Sao Paulo, con destaque para la ciudad de Ribeirao Preto que presenta el cáncer de laringe como uno de los más comunes, con una tasa de incidencia del 23,1%⁽¹⁴⁾. La muestra del presente estudio contó con pacientes procedentes de la región de Ribeirao Preto (82,8%) con ocupación de labradores el 21,9%; relacionamos esos resultados al tipo de trabajo desarrollado en la región de Ribeirao Preto, donde el monocultivo de la caña de azúcar ofrece un campo de trabajo para los cortadores de caña, entre los que es común el consumo de altas dosis de alcohol y tabaco, que son dos factores de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello. Estudio⁽¹⁵⁾ desarrollado en la misma región, también encontró resultados semejantes con relación a la ocupación laboral, que demuestra el predominio de jubilados, seguidos de las categorías labrador, conductor, vigía, albañil y electricista.

La depresión, que en 2004 fue la tercera causa de enfermedades en el mundo y líder de incapacidades en los países de renta alta, puede también afectar adversamente el curso y resultados de condiciones crónicas como cáncer, diabetes y obesidad⁽¹⁶⁾.

La frecuente asociación entre depresión y enfermedades clínicas, lleva a empeorar la evolución tanto del cuadro psiquiátrico como de las enfermedades clínicas, con menor adhesión a las orientaciones terapéuticas, además de mayor morbilidad y mortalidad⁽¹⁷⁾. En la oncología se asocia la depresión con la caída de la sobrevenida y adherencia al tratamiento, llevando a un peor pronóstico.

Estimativas apuntan que cerca de 10 a 25% de los pacientes con cáncer presentarán cuadro de depresión mayor⁽¹⁸⁾. En el presente estudio encontramos a partir del medio del tratamiento, que 17% de los pacientes presentaban disforia, aumentando para 21,9% al final del tratamiento. También encontramos que 9,75% de los pacientes presentaron síntomas de depresión al final del tratamiento. Esos datos son corroborados con los de otro estudio que encontró una tasa de 10,2% de depresión en pacientes con cáncer de mama en radioterapia⁽¹⁹⁾.

La frecuencia de los síntomas de depresión encontrada en nuestra investigación fue de 7,3% en el inicio del tratamiento radioterápico y 9,7% en el medio y

al final del tratamiento, con diferencia estadísticamente significativa; en otro estudio⁽²⁰⁾ la frecuencia de síntomas depresivos fue semejante, 7%.

Los graves efectos colaterales de los tratamientos quimioterápico y radioterápico pueden ser responsables por el aumento de los síntomas de depresión a lo largo del tiempo⁽²¹⁾.

Los resultados del presente estudio apuntan la necesidad de evaluar la presencia de los síntomas de ansiedad y depresión a lo largo del tratamiento radioterápico, una vez que esos síntomas tienden a aumentar, pudiendo llevar a consecuencias como a la falta de adherencia al tratamiento, menor sobrevida y disminución de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Conclusiones

La caracterización sociodemográfica encontrada en este estudio es corroborada en la literatura que demuestra la incidencia mayor del cáncer de cabeza y cuello en el sexo masculino y en el intervalo de edad de más de 50 años.

Síntomas de depresión son comunes en pacientes con cáncer en tratamiento radioterápico. Los datos de esta investigación evidenciaron que ocurre un aumento de ese síntoma a lo largo del tratamiento, los síntomas de disforia pasaron del 12,1% en el inicio del tratamiento para 21,9% al final del tratamiento, mientras que la depresión aumentó del 7,3% en el inicio de la radioterapia pasando para 9,7% al término del tratamiento, con resultados significativos entre la primera y tercera aplicación del IDB.

Pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento oncológico, pueden desarrollar síntomas de depresión debido a diversos factores relacionados al propio cáncer y al tratamiento. Pueden experimentar alteraciones funcionales, tales como problemas de respiración, ingestión y comunicación verbal perjudicada, llevando al aislamiento social y la adherencia al tratamiento puede ser perjudicada.

Concordamos con la utilización de instrumentos como el IDB en la práctica de lo cotidiano en pacientes oncológicos que pasan por tratamiento radioterápico, así el tratamiento se vuelve más eficaz una vez que los síntomas de depresión pueden ser evaluados e identificados durante el transcurso del tratamiento, por el equipo de salud, en el contexto médico no psiquiátrico, permitiendo que el equipo de salud evalúe las cuestiones de salud mental y proponga intervenciones de acuerdo con la necesidad del paciente, de modo a mejorar el bienestar y la Calidad de Vida de los mismos.

Los resultados de esta investigación mostraron la importancia de los profesionales de la salud al detectar la frecuencia y los niveles de los síntomas de depresión y en la planificación de acciones que minimicen ese síntoma para mejorar la Calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento radioterápico.

Referencias

1. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer. A epidemiologia do câncer. Rio de Janeiro; 2010.
2. Lopes A, Iyeyasu H, Castro RMRPS. Oncologia para a graduação. São Paulo: Ed. Tecmedd; 2008.
3. Takahashi T, Hondo M, Nishimura K, Katani A, Yamano T, Yanagita H, et al. Evaluation of quality of life and psychological response in cancer patients treated with radiotherapy. *Radiation Med.* 2008;26(7):396-401.
4. Burguess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five years observational cohort study. *Br Med J.* 2005;330(7493):702-6. doi:10.1136/bmj.38343.670868.D3.
5. Bottino SM, Fráguas R, Gattaz WF. Depressão e câncer. *Rev Psiq Clin.* 2009; 36(3):109-15.
6. Archer J, Hutchison I, Korszun A. mood and malignancy: head and neck and depression. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(5):255-70.
7. Bastos LW, Tesch RS, Denardin OVP, Dias FL. Níveis de depressão em portadores de câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2007;36(1):12-5.
8. Spoletini I, Gianni W, Repetto L, Bria P, Caltagirone C, Bossú P, Spalletta G. Depression and cancer: An unexplored and unresolved emergent issue in elderly patients. *J Oncol Hematol.* 2008;65:143-55.
9. Muniz RM, Zago MMF. The oncologic radiotherapy experience for patients: a poison-drug. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2008;16(6):998-1004.
10. Goreinstein C, Andrade L. Validation of Portuguese version of Beck Depression Inventory and State-trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29:453-7.
11. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 196/96. Diretrizes e normas regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.
12. Colombo J, Rahal P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55(2):165-74.
13. Antunes AP. Princípios do planejamento terapêutico e avaliação geral do paciente oncológico. In: Carvalho MB. Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia. São Paulo (SP): Atheneu; 2001. p. 21-9.

