

SUSANE D'ARC BARCELOS BRITTO GALLI

**AVALIAÇÃO PÓS-RADIOTERÁPICA DE GLÂNDULAS SALIVARES  
MAIORES**

Brasília, 2013

SUSANE D'ARC BARCELOS BRITTO GALLI

**AVALIAÇÃO PÓS-RADIOTERÁPICA DE GLÂNDULAS SALIVARES  
MAIORES**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador: Prof. Dra. Nilce Santos de Melo**  
**Coorientador: Prof. Dr. Paulo Tadeu de Sousa Figueiredo**

Brasília, 2013

## **Dedicatória**

Aos meus pais, que durante a jornada de convivência, sempre estiveram presentes, mesmo distantes fisicamente, emanando toda a luz da sabedoria, da força moral e do amor sem limites.

À toda minha família, especialmente ao meu esposo, Romy, que sempre incentivou-me ao crescimento profissional; aos meus filhos, Yuri e Yan, e ao meu cunhado Ranny Chrystian Galli que através de seus conhecimentos cibernéticos, em vários momentos souberam dar suas contribuições.

À minha fiel companheira de jornada e talvez, alma gêmea, Eunice Mendes, que sem a sua colaboração, minha casa e minha vida, não teriam a organização e serenidade que sempre tiveram.

E finalmente, este trabalho tem uma dedicatória especial, à professora, orientadora e amiga: Nilce Santos de Melo, que em “todos” os momentos esteve presente e jamais deixou que o desânimo pudesse invadir minha jornada.

## **Agradecimentos**

À Prof.<sup>a</sup> Nilce Santos de Melo, minha orientadora, que com sua sabedoria e competência, trouxe-me os ensinamentos necessários ao cumprimento deste projeto, que nos últimos meses tornou-se o foco em minha jornada. É com muita admiração que a agradeço com toda a minha alma.

Ao Prof. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, meu coorientador, pessoa querida, sensível e muito competente, e não mediu esforços em meu auxílio, estando presente na jornada diária da clínica, e suas palavras sempre bem colocadas em benefício daqueles que são o foco deste trabalho: os pacientes.

Ao Prof. André Ferreira Leite, que com sua competência e dedicação, refrigera uma equipe que não mede esforços para o trabalho da odontologia no HUB e que tantos benefícios traz a esta população tão carente de profissionais como este.

À Dra. Renata Fockink dos Anjos, que apesar de uma jornada bem atribulada, nos deu sua colaboração de forma prática e decisiva.

Ao Dr. Samuel Ramalho Avelino, que com sua atenção e competência, nos trouxe informações importantes de uma área tão complexa, e de relevância para este projeto e para a sociedade.

À Dra. Ana Tereza Guimarães, que com seus conhecimentos na análise de dados, trouxe a este projeto, a contribuição que não fosse por ela, não poderia concluí-lo.

À Dra. Dirce do Nascimento, querida amiga que foi a companheira de todos os momentos e horas difíceis no decorrer das disciplinas. Partilhamos das dúvidas e acertos nesta jornada!

Ao HUB, a todos os seus funcionários, à divisão da Oncologia (CACON), da Medicina Nuclear e ao setor de Radiologia (médica e odontológica), que muito colaboraram com esta pesquisa, de forma solícita e generosa.

Aos pacientes que fizeram parte deste projeto, o meu agradecimento especial.

Que esta e outras pesquisas possam contribuir agora e no futuro próximo, para a melhora na qualidade de vida.

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”(Fernando Pessoa)

## RESUMO

**Objetivo:** Este estudo objetivou avaliar a xerostomia por meio de questionário e objetivamente analisou-se o volume das glândulas salivares maiores pela TC e a função e excreção por meio de cintilografia, antes e após a radioterapia.

**Materiais e Métodos:** Neste estudo prospectivo foram selecionados 28 pacientes, 22 homens e 6 mulheres, com idade que variou entre 18 e 75 anos, com diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço. Os pacientes foram examinados clínica e radiograficamente para verificar as condições bucais antes da radioterapia. Todos receberam atendimento odontológico. Para avaliar subjetivamente a xerostomia utilizou-se um questionário, a TC para avaliar o volume das glândulas salivares maiores e a cintilografia para análise da função e excreção, antes e após a radioterapia.

**Resultados:** Da aplicação do questionário de xerostomia: foi possível verificar que os respondentes do questionário de xerostomia apresentaram tendência à elevação de seus escores de qualidade de vida ao final do tratamento, quando comparados ao início do tratamento. A elevação dos escores indica a alteração da qualidade de vida, considerada inicialmente como regular passando para ruim ao final do tratamento. Sobre a questão relativa ao gradiente de secura, verificou-se que inicialmente os pacientes classificavam como muito confortável e passaram a sentir, ao final do tratamento, um gradiente de secura moderado. Por fim, em relação ao RTOG ( Radiation Therapy Oncology Group), verificou-se a alteração significativa dos gradientes dos pacientes. Foi possível analisar que inicialmente os pacientes classificaram-se sem alterações, e ao final do tratamento, passaram a classificação para grau II tendendo a grau III. Os exames tomográficos revelaram que ao avaliar as dimensões das glândulas salivares por meio de tomografia, foi possível verificar que, em comparação ao período inicial, houve redução significativa do volume médio das glândulas parótidas e submandibulares (exceto as esquerdas) após o término do tratamento radioterápico. Em relação à função e excreção (exames cintilográficos): ao avaliar a função das glândulas parótidas direita e esquerda foi possível verificar que houve elevação significativa dos escores. Já nas glândulas submandibulares direitas verificou-se que estas passaram de função normal, observada no início do tratamento, para uma disfunção leve. Um

comportamento semelhante fora observado nas glândulas submandibulares esquerdas, porém apenas uma tendência à significância estatística. Em relação à excreção, verificou-se que houve uma redução das glândulas, sendo que apenas a glândula submandibular esquerda apresentou redução estatisticamente significativa de sua excreção.

**Conclusão:** Os pacientes apresentaram alterações estatisticamente significativas nas glândulas salivares maiores após a radioterapia conformacional nas três modalidades de análise. Pela facilidade de aplicação do questionário esse estudo propõe como protocolo de atenção ao paciente submetido à radioterapia, no contexto do acompanhamento multidisciplinar antes, durante e depois da radioterapia.

**Palavras-chave:** radioterapia, glândulas salivares maiores, xerostomia, cintilografia, tomografia computadorizada



## ABSTRACT

**Objectives:** This study has the aim to evaluate xerostomia, by means of a questionnaire and to objectively analyze the volume of major salivary glands by CT (computerized tomography), and the function and excretion by means of scintigraphy before and after radiotherapy.

**Materials and Methods:** In this prospective study, 28 patients between 18 and 75 years old were selected: 22 men and 6 women, with a histopathologic diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. The patients were clinically and radiographically examined to verify mouth conditions before radiotherapy. All patients received dental treatment. A quantitative analysis of salivary flow was made as well as a subjective analysis of xerostomia, using questionnaires. The CT was used to evaluate the volume of the major salivary glands and the scintigraphy for the analysis of function and excretion before and after radiotherapy.

**Results:** From the xerostomia questionnaire, it was possible to verify that those who answered it showed a tendency of a significant raise of their scores on life quality in the treatment end when compared to the treatment start. The score raise shows the change of life quality, which was initially considered as regular and was bad in the treatment end. In relation to the mouth dryness gradient question, it was verified that, initially, the patients classified it as very comfortable and after as a moderate mouth dryness gradient in the treatment end. Finally, in relation to the RTOG (radiation toxicity group), a significant change was verified in patients' gradient. It was possible to analyze that, initially, the patients classified themselves as having no changes, and in the end of treatment, they changed their classification to level II, tending to III. The tomographic exams revealed: when evaluating the salivary glands dimensions by means of tomography, it was possible to verify that, in comparison to the initial period, there was a significant reduction of the averages of parotid and submandibular glands (except the left one) after the end of radiotherapy treatment. In relation to function and excretion (scintigraphic exams): when evaluating the function of right and left parotid glands, it was possible to verify that there was a significant score rise. However, in relation to the right submandibular glands, it was

verified that these ones changed from normal function, as observed in the treatment start, to light dysfunction. A similar behavior has been observed in the left submandibular glands, although only a tendency to significant statistics was noticed. In relation to excretion, it was verified that there was a tendency to a reduction by the glands, being the left submandibular gland the only one to show that there was a statistically significant reduction of its excretion.

**Conclusion:** The patients showed changes that were statistically significant in major salivary glands after conformational radiotherapy in the three kinds of analysis. Due to the fact that it was easy to apply the questionnaire, this study proposes this questionnaire as a protocol of patient attention to those subjected to the radiotherapy, in the context of multidisciplinary follow-up before, during and after radiotherapy.

**Keywords:** radiotherapy, major salivary glands, xerostomia, scintigraphy, computerized tomography

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Glândulas salivares maiores – localização anatômica.....	25
<b>Figura 2</b> - Aparelho gama-câmara GE Millenium MG( Cintilografia ) .....	56
<b>Figura 3</b> - Tomógrafo - modelo Light-speed de 4 canais GE.....	59
<b>Figura 4</b> – Aparelho acelerador linear e máscaras para radioterapia.....	60
<b>Figura 5</b> – Exemplo do aspecto clínico do paciente número 1 antes e após radioterapia...64	
<b>Figura 6</b> – Exemplo do aspecto clínico do paciente número 2 antes e após radioterapia ..65	
<b>Figura 7</b> – Radiografias panorâmicas dos pacientes estudados.....	66
<b>Figura 8</b> – Médias, erros padrão e intervalos de confiança de fluxo de excreção salivar total no início e final do tratamento radioterápico .....	69
<b>Figura 9</b> – Apresentação de resultados de exames de Cintilografia .....	72
<b>Figura 10</b> – Médias, erros padrão e intervalos de confiança de dimensões das glândulas parótidas (GP) no início e final do tratamento radioterápico.....	74
<b>Figura 11</b> – Médias, erros padrão e intervalos de confiança de dimensões das glândulas submandibulares (GS) no início e final do tratamento radioterápico.....	77
<b>Figura 12</b> – Imagens de Tomografias com as medidas das glândulas salivares- Parótidas e submandibulares.....	78

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Estatísticas descritivas das variáveis obtidas por meio do questionário de qualidade de vida para Xerostomia no início e final do tratamento radioterápico.....68
- Tabela 2** – Estatísticas descritivas de função e excreção das glândulas parótidas e submandibulares direitas e esquerdas no início e final do tratamento radioterápico.71
- Tabela 3** – Estatísticas descritivas de fluxo de excreção total de saliva no início e final do tratamento radioterápico. P-valor obtido a partir do teste de t para amostras dependentes .....73
- Tabela 4** – Estatísticas descritivas de dimensões das glândulas parótidas direitas e esquerdas no início e final do tratamento radioterápico .....75
- Tabela 5** – Estatísticas descritivas de dimensões das glândulas submandibulares direitas e esquerdas no início e final do tratamento radioterápico.....76

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RT	Radioterapia
SUS	Sistema Único de Saúde
mA	Miliamperagem
kVp	pico de quilovoltagem
F	Análise de variância
T	Teste t de <i>Student</i>
P	p-valor
X	Média
DP	Desvio-padrão
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de chances)
IC	Intervalo de confiança
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
HUB	Hospital Universitário de Brasília
TC	Tomografia Computadorizada
QX	Questionário de Xerostomia
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CEC	Carcinoma Espinocelular
RTIM	Radioterapia de Intensidade Modulada
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
GY	Grays
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde
FES	Função de Excreção Salivar
TNM	Tumor-Neoplasia-Metástase
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>22</b>
2.1 RADIOTERAPIA: CONCEITOS E IMPACTO NAS GLÂNDULAS SALIVARES .....	<b>23</b>
2.2 EFEITOS DA RADIAÇÃO NAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES .....	<b>25</b>
2.3 XEROSTOMIA .....	<b>29</b>
2.3.1 Xerostomia e Qualidade de Vida .....	<b>29</b>
2.3.2 Conceitos de Xerostomia e Mensuração .....	<b>37</b>
<b>3. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA FUNCIONAL DAS GLÂNDULAS SALIVARES</b> .....	<b>40</b>
3.1 CINTILOGRAFIA.....	<b>42</b>
3.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA .....	<b>44</b>
<b>4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS</b> .....	<b>48</b>
<b>5. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>50</b>
5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	<b>51</b>
5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	<b>52</b>
5.3 PROCEDIMENTOS PARA COLETA E ANÁLISE DOS DADOS .....	<b>52</b>
5.3.1 Exame Clínico .....	<b>53</b>
5.3.2 Exame Radiográfico (panorâmica) com Objetivo Diagnóstico.....	<b>53</b>
5.3.3 Questionário Xerostomia.....	<b>54</b>
5.3.4 Fluxo Salivar Volumétrico .....	<b>54</b>
5.3.5 Cintilografia .....	<b>55</b>
5.3.6 Tomografia Computadorizada.....	<b>57</b>
5.3.7 Análise Estatística.....	<b>61</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>62</b>
6.1. Pacientes .....	<b>63</b>
6.2. Aspectos Clínicos e Radiográficos antes e depois da Radioterapia.....	<b>63</b>
6.3. Avaliação da Xerostomia Relacionada à Qualidade de Vida.....	<b>67</b>
6.4. Fluxo Salivar .....	<b>68</b>
6.5. Avaliação de Função e Excreção das Glândulas Salivares.....	<b>69</b>
6.6. Avaliação das Dimensões das Glândulas Salivares .....	<b>73</b>
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>79</b>
7.1. Função e Excreção das Glândulas Salivares .....	<b>80</b>

7.2. Xerostomia por Meio de Questionário.....	81
7.3. Dimensões das Glândulas Salivares .....	85
7.4. Considerações Finais.....	94
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>96</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>118/119</b>

## **INTRODUÇÃO**



## INTRODUÇÃO

A radioterapia tem sido usada desde 1950, tradicionalmente em doses diárias de radiação, correspondentes à dose total dividida em frações. O fracionamento está associado com uma melhora na sobrevida global e controle loco-regional em pacientes com cânceres da cavidade oral e orofaringe. Outras abordagens têm sido desenvolvidas para melhorar a sobrevivência e manter a toxicidade em níveis aceitáveis (Glenny et al, 2010). A utilização de imagens tomográficas para definir o volume de tratamento (radioterapia conformacional tridimensional) foi um grande avanço. Isso permitiu que o tratamento fosse simulado computacionalmente em um *software* (sistemas de planejamento) antes de ser realmente executado. Dessa maneira é possível definir um plano de tratamento mais eficiente para o paciente (maior dose no tumor com menos dose em tecidos sadios). Além disso, nesse mesmo *software* são criadas proteções para serem confeccionadas de acordo com a forma do volume alvo de tratamento. São esses blocos ou lâminas que protegem os tecidos sadios, como as glândulas salivares maiores, do efeito nocivo da radiação (Glenny et al, 2010).

A tomografia computadorizada espiral permite uma correta avaliação das glândulas salivares, bem como um planejamento inicial nos pacientes que serão submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. Muitos serviços de radioterapia guiada por imagem incorporaram um tomógrafo computadorizado por feixe cônico no acelerador linear utilizado para o tratamento radioterápico, principalmente em casos de câncer de próstata. O intuito da prática é realizar uma segmentação de estruturas anatômicas chaves nas imagens de tomografia por feixe cônico, assim como comparar estas imagens de tratamento com as imagens realizadas no planejamento inicial com o tomógrafo computadorizado espiral (Lu et al, 2010; Barney et al, 2011).

Antes do início da radioterapia, é necessário incluir uma tomografia computadorizada (TC) e realizar marcas na pele para ajudar com o posicionamento durante o tratamento. Uma máscara porosa é usada na radioterapia para imobilizar a cabeça do paciente, de modo que a radiação seja direcionada apenas às áreas designadas. Normalmente, o tratamento dura cerca de dez a quinze minutos. A radioterapia é dada em pequenas quantidades diárias. A dose diária deve ser grande o suficiente para destruir as células cancerosas, poupando os tecidos normais dos níveis excessivos de radiação. Normalmente 2 Gy são usados cinco vezes por semana para uma dose total de 64 a 70 Gy (Scully, 2010).

Na modalidade de radioterapia externa é usado um equipamento que concentra a radiação no local do câncer. Com modernos equipamentos de radiação, não há dispersão mínima de energia de raios X de fora do feixe de tratamento. Os raios X foram a primeira forma de radiação de fótons usada para tratar o câncer. Dependendo da quantidade de energia que possuem, os raios X podem ser utilizados para destruir células cancerosas na superfície uma área, ou penetrar mais profundamente nos tecidos do corpo. Quanto maior a energia do feixe de raios X, mais profundamente os raios X penetram no tecido alvo. Os aceleradores lineares produzem raios X com energia cada vez maior. Os raios gama são outra forma de radiação de fótons utilizada e são produzidos espontaneamente em certos elementos (rádio, cobalto, urânio, etc). Na modalidade de radioterapia interna há a colocação de implantes radioativos diretamente no tumor ou cavidade do corpo, o que resulta em menos radiação e conseqüente menor exposição de outras partes do corpo. Braquiterapia intersticial e radiação intracavitária são tipos de radioterapia interna. Na irradiação intraoperatória, uma grande dose de radiação externa é dirigida ao tumor e tecido circundante durante a cirurgia. Na radioterapia de intensidade modulada (RTIM) se usa um diferente programa de software para administrar a radiação a partir de múltiplos

ângulos, em doses menores, com um novo dispositivo para limitar o tamanho dos feixes de radiação, poupando, assim, as glândulas salivares. Na modalidade chamada partícula de radioterapia envolve o uso de movimento rápido partículas subatômicas para tratar cânceres localizados. Um equipamento sofisticado é necessário para produzir e acelerar as partículas necessárias para este procedimento. Este tipo de radiação é muitas vezes referido como a energia linear elevada de radiação de transferência (alta LET). O consenso é que os pacientes com CEC com envolvimento de margens ou disseminação extra capsular (ECS), devem ter radioterapia adjuvante. Técnicas de ajuda: RTIM, tridimensional (3- D), radioterapia conformacional e radioterapia convencional, fornecem o controle semelhante da doença, mas RTIM produz menos xerostomia. A quimiorradioterapia usa agentes quimioterapêuticos para melhorar os efeitos de quimiorradioterapia (Scully, 2010).

### 1.1 PREPARO ODONTOLÓGICO DO PACIENTE ANTES DA RADIOTERAPIA

O planejamento cuidadoso do tratamento, o acompanhamento de perto do paciente quanto às suas condições e necessidades bucais, a aplicação rigorosa de medidas preventivas podem reduzir, significativamente, a incidência de complicações decorrentes da radioterapia. Técnicas melhoradas de tratamento, tais como a aplicação de radiação em doses mais baixas ou RTIM, o uso de blindagem, redução drogas tóxicas e uma melhor higiene bucal podem muitas vezes reduzir as complicações pós-radioterápicas.

O controle da dor é de suma importância em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Eles podem precisar de analgésicos potentes, como os opióides, sedativos ou antidepressivos, especialmente se eles têm doença terminal. A conclusão do tratamento dentário antes do tratamento do câncer traz grandes benefícios ao paciente.

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com doença oncológica em estágio avançado, têm uma alta prevalência de complicações bucais, particularmente xerostomia, como resultado do tratamento. Isto é visto em cerca de três quartos dos pacientes, muitas vezes, também com dores, distúrbios do paladar e dificuldades com o uso de dentaduras. A candidíase também é muito comum nesses pacientes (Scully, 2010).

Além das complicações decorrentes da oncoterapia, os maxilares e/ou os tecidos moles da região maxilomandibular podem ser sítios de metástases oriundos de tumores de outras partes do corpo (Scully, 2010).

A radioterapia externa, muitas vezes usada para tratar o câncer de boca, que apesar de ser voltada para as células cancerosas, inevitavelmente causa danos circundantes, fazendo com que os tecidos normais sejam afetados, resultando em quadros como mucosite, danos salivares e xerostomia. Algumas complicações, como a xerostomia, podem ser inevitáveis e permanentes. Um cuidadoso planejamento do tratamento antes de começar a radioterapia, com precisão e blindagem cuidadosa dos tecidos normais, bem como um acompanhamento rigoroso da cavidade bucal com aplicação de medidas preventivas podem reduzir significativamente as complicações (Scully, 2010).

A radioterapia de intensidade modulada (RTIM) surgiu no final da década de 90 como uma técnica de tratamento conformacional tridimensional que possibilita a liberação da dose de radiação no órgão ou tecido alvo de tratamento, com redução significativa de dose nos tecidos sadios adjacentes. Essa técnica consiste na modulação da intensidade dos feixes de radiação de acordo com a forma e com as estruturas vizinhas ao tumor. Desse modo, a distribuição de dose é mais concentrada no tumor, reduzindo o volume sadio irradiado e os efeitos colaterais do tratamento. Por proporcionar distribuições de dose com altos gradientes, o IMRT logo assumiu papel importante em tratamentos de

cânceres de cabeça e pescoço, em que o alvo de tratamento está muito próximo a órgãos bastante radiosensíveis (Mayo & Urie, 2004). No entanto, ainda não dispomos dessa tecnologia para os pacientes atendidos no SUS, no Distrito Federal, embora o RTIM seja comprovadamente menos agressivo para as glândulas salivares maiores.

Diante do exposto, este estudo se propôs a analisar as glândulas salivares maiores em pacientes portadores de carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB. A hipofunção profunda das glândulas salivares (ou seja, o fluxo salivar diminuído) e xerostomia (ou seja, a sensação subjetiva de boca seca), muitas vezes observadas em resposta à radioterapia externa na região da cabeça e pescoço podem ter um enorme impacto sobre a saúde bucal do paciente e estão relacionados com qualidade de vida (Jensen et al, 2010; Jensen et al, 2010 b). Assim, todos os pacientes com câncer devem receber um exame estomatológico, antes do início da terapia do câncer. Nessa avaliação pode ser necessário incluir a avaliação das glândulas salivares, por meio da verificação do fluxo salivar (Jensen et al, 2010; Jensen et al, 2010 b) e por meios imaginológicos, como a cintilografia (Anjos et al, 2006) e tomografia computadorizada (Scully, 2010) considerando que a xerostomia, no aparecimento de dor, desconforto, aumento no risco de lesão de cáries, infecções dentais, dificuldade de falar, engolir, desenvolvimento de osteonecrose e pode influenciar na qualidade de vida (Ship et al, 2002; Hancock et al, 2003; Vissink et al, 2003; Thelin et al, 2008; Bhide, 2009; Vissink et al, 2010).

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. RADIOTERAPIA: CONCEITOS E IMPACTO NAS GLÂNDULAS SALIVARES

A radiação para o tratamento de tumores da cabeça e pescoço comumente danifica as glândulas salivares, diminuindo o fluxo salivar e mudando a composição salivar (Vissink *et al.*, 2003; Hancock *et al.*, 2003; Moller *et al.*, 2004; Konings *et al.*, 2005). As glândulas salivares maiores são comumente incluídas ou estão perto do alvo na radioterapia de cabeça e pescoço. As parótidas são comumente irradiadas com doses de alta radiação na radioterapia convencional usada para tratar alguns tipos de câncer da região da cabeça e pescoço, como o carcinoma nasofaríngeo, porque elas estão geralmente na proximidade, ou no interior, do campo de radiação (Cheng *et al.*, 2011).

A RT para o tratamento definitivo de CCP é convencionalmente dada em frações diárias de 1,8 grays (Gy) a 2,0 Gy, até as doses totais de 66 Gy a 70 Gy, geralmente em seis ou sete semanas (Ang & Gardens, 2002). Evidências recentes sugerem que alterações no fracionamento, bem como quimioterapia concomitante, podem melhorar os resultados significativamente (Nguyen & Ang, 2002). A RT na região da cabeça e pescoço provoca complicações agudas e de longo prazo por causa dos efeitos adversos no tecido normal. Os efeitos colaterais agudos vistos frequentemente são mucosite, disfagia, rouquidão, eritema e descamação da pele (Trotti *et al.*, 2000; Dirix *et al.*, 2006). As complicações tardias são resultado das lesões crônicas impostas aos vasos, às glândulas salivares, ao tecido conjuntivo e ao osso (Dirix *et al.*, 2006; Bhide *et al.*, 2009; Vissink *et al.*, 2003).

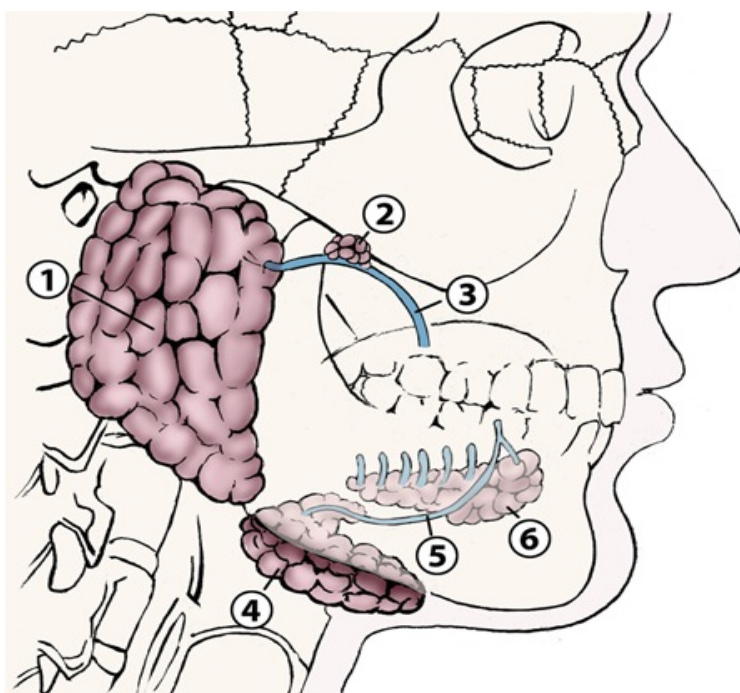
A amplitude, o tipo e a severidade dos danos são dependentes da dose de radiação, do volume de tecido irradiado e da duração do tratamento (Moller *et al.*, 2004; Konings *et al.*, 2005; Dirix *et al.*, 2006). Especificamente nas glândulas salivares podem ocorrer danos que podem levar a hipofunção salivar passageira ou permanente. A hipofunção salivar pode resultar no aumento da susceptibilidade a infecções orais, no aparecimento de mucosite, osteorradionecrose e cárie de radiação (Ship *et al.*, 2002; Vissink *et al.*, 2003; Hancock *et al.*, 2003; Chambers *et al.*, 2004; Thelin *et al.*, 2008; Bhide, 2009).

Os danos às glândulas salivares induzidos por irradiação terapêutica foram primeiro descritos por Bergonie em 1911 (Bergonie, 1911). Embora esse fenômeno tenha sido exaustivamente estudado, os mecanismos dos danos são ainda considerados um enigma e seus resultados ruins permanecem sem solução. O enigma é basicamente a alta sensibilidade da parótida em contraste com uma relativa radioresistência da glândula submandibular. A alta sensibilidade das células serosas, acompanhadas pela perda de propriedades serosas-*like*, são a base para explicação do comportamento frente à radiação da parótida; há maior prevalência de células serosas na parótida em comparação com a submandibular. A maioria dos estudos é feita em ratos porque há uma similaridade com as glândulas salivares humanas com respeito ao mecanismo geral de fluido e secreção proteica e também por conta da rápida diminuição da saliva após a radiação. Mas é óbvia a limitação desse modelo; há diferenças, como por exemplo, nos humanos a saliva é secretada espontaneamente, mas somente sob estimulação nos ratos. A maioria dos estudos experimentais sobre mecanismos de radiosensibilidade das glândulas salivares foram realizados com roedores e, especialmente, de ratos. Os resultados obtidos são, no entanto, dispersos na literatura, e uma publicação abrangente sobre estes estudos não está disponível (Konings *et al.*, 2005).



## 2.2 EFEITOS DA RADIAÇÃO NAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES

As glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) produzem até 90% das secreções salivares, com a produção média diária de saliva, em humanos saudáveis, sendo 1000 a 1500ml (Chambers *et al.*, 2004). Um número de processos de doenças (e de outros fatores) pode diminuir a secreção salivar. A diminuição salivar (quantitativa ou subjetiva) parece afetar 22% a 26% da população geral, mas pode ocorrer mais comumente nos idosos e pacientes com câncer avançado, perfazendo, nesses casos quase 80% (Chambers *et al.*, 2004).



**Figura 1** – Glândulas salivares maiores. In: Hoebbers F, Yu E, Eisbruch A, Thorstad W, O'Sullivan B, Dawson LA, Hope A. A pragmatic contouring guideline for salivary gland structures in head and neck radiation oncology: the MOIST target. *Am J Clin Oncol.* 2013 Feb;36(1):70-6. doi: 10.1097/COC.0b013e31823a538e. 1. Glândula parótida. 2. Tecido glandular acessório da parótida. 3. Ducto de Stensen (parótida). 4. Glândula submandibular. 5. Ducto de Wharton (submandibular). 6. Glândula sublingual.

A composição complexa da saliva reflete a multiplicidade de funções desta secreção, muitas vezes esquecida. Na verdade, diferentes glândulas salivares produzem

uma variedade de secreções. As glândulas parótidas consistem inteiramente em ácinos serosos, e produzem secreções aquosas, proteicas; as glândulas submandibulares, contêm ambos os componentes: mucoso e seroso e suas secreções são de viscosidade intermediária; as glândulas sublinguais, produzem secreção mucosa, muito mais viscosa (Fox, 1989; Smith, 1996). O restante é derivado das glândulas salivares menores que estão espalhadas por toda a boca (Fox, 1989). Em repouso, o fluxo salivar submandibular é maior do que o fluxo da parótida, pois estas são predominantemente estimuladas. As glândulas sublinguais contribuem apenas com 2% a 5% da taxa do fluxo salivar em repouso (Andrews & Griffiths, 2001). As células acinares de glândulas salivares são os componentes mais sensíveis. As células serosas acinares das glândulas parótidas são mais radiosensíveis do que as células mucosas das glândulas submandibulares e sublinguais. Como resultado, a sensação de secura bucal ocorre precocemente no curso da radiação (Andrews & Griffiths, 2001).

Konnings *et al.*, em 2005, selecionaram, estudaram e analisaram os dados publicados sobre o mecanismo da radiosensibilidade das glândulas salivares e, em consequência, também sobre a radioproteção. O objetivo dos autores foi contribuir para a compreensão da enigmática radiosensibilidade das glândulas salivares, através da análise da literatura apropriada, especialmente no que diz respeito aos mecanismos de ação dos danos agudos causados pela radiação. Também objetivaram fornecer informações sobre as possibilidades de minimizar os danos causados pela radiação nas glândulas salivares, após radioterapia de câncer de cabeça e pescoço. Os autores mostraram que, do ponto de vista clássico, as glândulas salivares não deveriam responder tão rápido à radiação quanto elas parecem fazer. O extravasamento dos grânulos e subsequente lise das células acinares têm sido sugeridos como os responsáveis pela perda de função, induzida por radiação aguda das glândulas salivares.

Nesse caso não se pode esquecer o papel de uma provável apoptose das células acinares como partícipe desse processo. Embora atraentes como hipóteses, os testes recentemente realizados mostram que não há nenhuma perda de células durante os primeiros dias após a irradiação, enquanto o fluxo de saliva diminui drasticamente. A secreção de água é seletivamente alterada durante os primeiros dias, após a irradiação em dose única. A literatura mostra que as células comprometidas sofrem danos seletivos na membrana plasmática, perturbando a transdução de sinal que afeta principalmente a secreção aquosa. Embora a composição celular da glândula submandibular e glândula parótida sejam diferentes, a resposta ao dano promovido pela radiação é muito semelhante. O mecanismo mais provável da ação para explicar os efeitos agudos é a perturbação da membrana plasmática. Mais tarde, o dano parece ser principalmente devido à clássica morte de células progenitoras, que reduz a capacidade de substituição da glândula por células secretoras, mas também é causada por danos no ambiente extracelular, evitando o funcionamento adequado da célula (Konings *et al.*, 2005).

No entanto, a patogênese da xerostomia induzida por radiação, envolve mais do que danos às glândulas salivares. A falta da umidade no meio bucal reduz a capacidade de quimiorreceptores, na língua e no palato, para aceitar estímulos apresentados com alimentos ou líquidos, o que resulta na falha da resposta salivar. A saliva mínima, mucinosa e espessa, que é produzida, pode formar uma barreira à estimulação dietética, térmica e mecânica das papilas gustativas. Isto, por sua vez, afeta o centro da via da estimulação salivar e da secreção salivar final (Chambers *et al.*, 2004).

Por longo tempo, a vulnerabilidade à lesão por radiação das glândulas salivares foi considerada não clássica e misteriosa, porque as células funcionais nestes tecidos são altamente diferenciadas e quase não se dividem, portanto, não deveriam ser altamente radiosensíveis. A hipótese da granulação buscava explicar essa situação. Para os

autores a lise celular por degranulação radioinduzida não é sustentável e não é uma solução para a radiosensibilidade das glândulas salivares (Konnings *et al.*, 2005).

O DNA é considerado o alvo principal para a radiação em células em divisão. Para células estáveis, a situação é mais complicada e a apoptose induzida por radiação é a opção mais popular, no momento, para explicar o mecanismo de ação. No entanto, como indicado acima, os danos agudos da radiação em células acinares de glândulas salivares (vistos em ratos) não é acompanhada por perda grave ou apoptose celular. As células irradiadas não desaparecem, mas são prejudicadas na sua função de excreção, durante os primeiros dias após a irradiação (Konnings *et al.*, 2005).

A cinética da expressão de tempo de danos nas glândulas submandibulares do rato é de tal modo que quatro fases podem ser distinguidas dentro do intervalo de tempo de 0-240 dias. O curso do desenvolvimento de danos na glândula parótida é comparável ao da glândula submandibular e foi estabelecido um padrão de dano de quatro fases de expressão, publicado por Coppes *et al.*, 2001. As principais características de cada local da fase após a irradiação com 15 Gy de raios X são descritas aqui, brevemente: na fase aguda de lesão por radiação (fase I), a excreção de água é prejudicada rapidamente (dentro de 3 dias). Na fase II (10-60 dias) as células acinares são comprometidas sofrendo danos na membrana plasmática e desaparecendo. Na fase III (60-120 dias) não há grandes mudanças em termos de número celular e fluxo de saliva. Na fase IV (120-240 dias) é o período da expressão de danos da radiação tardia, marcadas pela morte de células acinares funcionais. Assim, dois mecanismos distintos causam disfunção das glândulas salivares após irradiação: em *primeiro* lugar, defeitos no funcionamento celular por causa dos danos seletivos na membrana, e, *mais tarde*, devido à escassez de células secretoras, resultado da clássica apoptose de células progenitoras e de danos ao meio ambiente celular (Coppes *et al.*, 2001; Konnings *et al.*, 2005).

## 2.3 XEROSTOMIA

### 2.3.1 Xerostomia e Qualidade de Vida

A xerostomia tem sido definida como uma sensação subjetiva de secura na boca enquanto a hipofunção salivar é definida como qualquer demonstração objetiva de redução no fluxo salivar. A xerostomia pode ou não ser resultado da diminuição do fluxo salivar ou do volume de saliva secretado. Da mesma forma, pode ou não resultar de alterações na composição da saliva secretada. A disfunção da glândula salivar pode ser considerada um termo guarda-chuva para descrever pacientes com xerostomia e/ou hipofunção salivar (Davies *et al.*, 2001; Davies *et al.*, 2010). No geral, usa-se xerostomia como sinônimo de hipossalivação, embora não o seja.

A xerostomia induzida pela radiação começa cedo durante o tratamento: na primeira semana, uma diminuição de 50% a 60% do fluxo salivar ocorre e, após 7 semanas de RT convencional, o fluxo salivar diminui para aproximadamente 20% (Franzén *et al.*, 1992). Mas praticamente todos os pacientes que se submetem a RT da cabeça e pescoço têm certo grau de xerostomia, como resultado dos danos causados às glândulas salivares. A xerostomia também pode ser causada, ou exacerbada, pela utilização concomitante ou sequencial de quimioterápicos e outras drogas. A xerostomia é associada com desconforto oral e dor, aumento dos índices de cárie dentária e infecção oral, dificuldade para falar e engolir, e, finalmente, a diminuição da ingestão alimentar e perda de peso. Assim, xerostomia prejudica significativamente a qualidade de vida (QV) e pode comprometer a continuidade do tratamento do câncer (Chambers *et al.*, 2004; Dirix *et al.*, 2008).

Um número de processos de doença e de outros fatores pode diminuir a secreção salivar, mas esse trabalho visa especialmente a xerostomia como resultado da radiação terapêutica na região de cabeça e pescoço.

A radiação terapêutica diária e a dose total são baseadas no tamanho do tumor e em situações clínicas individuais. Tipicamente as doses diárias de radiação são em torno de 1,8Gy a 2Gy, para tumores microscópicos ou subclínicos. A dose total perfaz pelo menos 50Gy ao longo de um período de cinco semanas. Para lesões pequenas (T1) a dose total é de 60 a 66 Gy; para lesões intermediárias (T2) a dose é de 66 a 70Gy, e para tumores avançados (T3 e T4), podem ser necessários mais de 70Gy (Shaha *et al.* 2001). A RT frequentemente envolve a liberação de altas doses para as glândulas salivares, bilateralmente, por vezes, incluindo as glândulas parótidas e submandibulares, e, em alguns casos, uma grande proporção de glândulas salivares menores (Jellema *et al.*, 2001). Clinicamente, a xerostomia tem sido relatada a partir de duas ou três doses de 2Gy, embora muitas mudanças que ocorrem com menos de 60Gy sejam reversíveis (Leek & Albertsson, 2002). No entanto, doses superiores a 30 Gy podem causar xerostomia permanente (Eisbruch *et al.*, 2001). Danos às glândulas salivares resultam na redução do fluxo salivar, em alterações na composição da saliva, em redução do pH, e em repovoamento da boca por microbiota cariogênica. A preservação da parótida pode significar a manutenção da nutrição e do peso corpóreo (Reddy *et al.*, 2001). A extensão da alteração glandular é geralmente diretamente relacionada com a dose de radiação para as glândulas salivares (Leek & Albertsson, 2002 ).

Métodos para avaliar a xerostomia induzida por radiação incluem exame clínico, medidas subjetivas tais como instrumentos de auto-relato do paciente e

escalas analógicas visuais; e medidas objetivas, como a avaliação das taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado. O Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) estabeleceu critérios de pontuação para a morbidade aguda induzida por radiação da glândula salivar. O sistema de pontuação para morbidade crônica radioinduzida das glândulas salivares também foi desenvolvido pelo grupo. Outro sistema de pontuação recentemente estabelecida foram os critérios para terminologia para eventos adversos (Chambers *et al.*, 2004).

A prevalência da xerostomia é de 22-26% na população em geral (Billings *et al.*, 1996; Nedefors *et al.*, 1997; Nedefors, 2000; Navazesh & Kumar, 2009) enquanto a xerostomia em pacientes oncológicos é cerca de 56% (Jensen *et al.*, 2010) e pode alcançar 82% (Davies *et al.*, 2001).

Não existe um tratamento eficaz para a xerostomia, portanto, a prevenção é obrigatória. Novas técnicas de radiação permitem poupar parcialmente as glândulas salivares, o que, teoricamente, poderia evitar a xerostomia permanente (Maes *et al.*, 2002). No entanto, como a xerostomia é definida como um sintoma é igualmente importante estimar a apreciação subjetiva do paciente. Evidências recentes sugerem que os escores advindos de relatos dos pacientes devem ser os principais pontos na avaliação de xerostomia ao invés de avaliações clínicas (Meirovitz *et al.*, 2006). Apesar do impacto psicológico e social causado pela xerostomia, poucos estudos até agora abordaram a extensão de sua influência na qualidade de vida (QV). Isso é lamentável, porque é necessário para avaliar a eficácia de novas estratégias de tratamento, não só em termos de controle do tumor ou sobrevivência, mas também levar em conta a morbidade e QV (Dirix *et al.*, 2008).

Setenta e cinco pacientes previamente tratados com RT para tumores na região de cabeça e pescoço, no departamento de Leuven, foram convidados a preencher um questionário de xerostomia (QX) enquanto esperavam pela consulta regular para acompanhamento, no ambulatório multidisciplinar de oncologia de cabeça e pescoço. O coordenador explicou o estudo a cada participante. O QX consistiu de três partes: 1) os pacientes foram solicitados a estimar o grau (grau 0-3) de xerostomia, dor oral, perda de paladar, disfagia, de cárie dentária ou problemas com próteses, desde a RT; 2) os participantes responderam a 15 perguntas sobre o impacto percebido de xerostomia em sua qualidade de vida e 3) os pacientes marcaram na escala visual analógica qual grau, de xerostomia. Depois de seis meses do final da radioterapia, 93% de todos os pacientes queixaram-se de boca seca e 65% experimentaram xerostomia moderada a grave. A xerostomia é uma complicação grave e quase onipresente após RT para tumores de cabeça e pescoço (Dirix *et al.*, 2006). Da mesma forma, Epstein *et al.* (1999) constataram que 77,8% dos 65 pacientes, entrevistados seis meses após a RT convencional, sofriam de xerostomia moderada a severa, enquanto que apenas 9,2% não relataram qualquer secura da boca. Wijers *et al.* (2002), da Universidade de Rotterdam encontraram que 64% dos 39 sobreviventes de longo prazo (pelo menos dois anos de seguimento) sofriam de xerostomia moderada a severa. Todos os pacientes do estudo se queixaram de algum grau de xerostomia. Esta elevada percentagem de xerostomia em sobreviventes ao câncer justifica os esforços contínuos interpostos para a melhoria das técnicas poupadoras de glândula salivar na RT e mesmo para o desenvolvimento de tratamentos eficazes (Maes *et al.*, 2002). Além da xerostomia, a maioria dos pacientes queixou-se de disfagia, perda do paladar e dificuldade com dentaduras ou aumento da cárie dentária.



Adicionalmente, a tensão emocional de viver com xerostomia pareceu muito significativo: uma grande proporção dos pacientes se sentia preocupada (64%), ou mesmo deprimida (44%) por causa de boca seca. Além disso, os pacientes sentiam-se severamente limitados em suas atividades sociais: a maioria não gostaria de falar (60%) ou comer (54%), perto de outras pessoas. Estes resultados são muito reveladores porque mostra o impacto da xerostomia (Dirix *et al.*, 2008).

Para além de um melhor resultado do tratamento radioterápico há que se buscar a redução de efeitos colaterais relacionados. A xerostomia é um dos efeitos secundários induzidos por radiação mais importantes. Com técnicas de tratamento convencionais e sem proteção, quase todos os pacientes tratados curativamente estão desenvolvendo xerostomia. Isto pode reduzir a qualidade de vida para esses pacientes e pode resultar em complicações graves e em custos sócio-econômicos. A hipossalivação pode ser reversível em doses totais de 30-50Gy, enquanto que doses mais elevadas produzem geralmente uma perda permanente da função da glândula salivar (Munter *et al.*, 2007).

A maioria dos pacientes com xerostomia experiência dificuldade para comer alimentos secos ou duros, que os obriga a ajustar sua dieta, embora por vezes inconscientemente. A mastigação e manipulação oral de alimentos tornam-se desconfortável ou mesmo doloroso, a maioria dos pacientes necessita de frequentes goles de água enquanto comem e os alimentos ficam presos em sua boca ou garganta (Dirix *et al.*, 2006). Não só mastigar, mas engolir o alimento também se torna um problema. A diminuição generalizada na mobilidade das estruturas da faringe é demonstrada após RT, com trânsito faríngeo prolongado e um atraso no fechamento da laringe (Dirix *et al.*, 2008).

Em um estudo que comparou a função de deglutição entre pacientes (um ano depois de terem recebido RT) e voluntários saudáveis, os pacientes mostraram um significativo grau de anormalidade no transporte do *bolus*. A elevação do osso hioide começou tarde demais e foi realizada em uma posição elevada, por muito tempo. Conseqüentemente, o esfíncter superior do esôfago foi aberto muito cedo em relação à chegada do *bolus*. Outras alterações incluíram a redução de contato da base da língua à parede faríngea e fechamento deficiente do vestíbulo da laringe e cordas vocais verdadeiras, resultando em aspiração (Dirix *et al.*, 2006).

A xerostomia é a complicação mais proeminente em pacientes com CCP, porque RT envolve geralmente a administração de uma dose elevada de radiação nas glândulas salivares bilateralmente. Em um estudo, os pesquisadores observaram que 64% dos sobreviventes de longo prazo (pelo menos três anos após a RT convencional) experimentaram xerostomia em um grau moderado a grave. Os pacientes sofrem de desconforto oral ou dor, dificuldade para falar, mastigar ou engolir e um aumento do risco de cárie dentária ou infecção oral. Em última análise, isso pode levar a uma diminuição da ingestão nutricional e perda de peso. A xerostomia não só reduz significativamente a qualidade de vida (QV) para muitos pacientes que são potencialmente curados de seu câncer, mas também representa um novo e importante problema de saúde para eles (Dirix *et al.*, 2006).

Medir e informar a gravidade da xerostomia pode ser uma tarefa simples. No entanto, são necessárias medições padronizadas para comparar a eficácia das intervenções preventivas ou curativas. Geralmente, são utilizados dois métodos objetivos, como a medição de fluxo salivar ou ressonância magnética (RM) e medições subjetivas baseadas no relato do paciente. Não está claro qual método reflete com mais precisão o impacto da xerostomia no bem-estar e saúde de

pacientes. Medidas de fluxo salivar são atualmente as medidas objetivas mais comumente aplicadas na avaliação da função das glândulas salivares. Tipicamente, aproximadamente 60% a 65% do volume total salivar é produzido pelas glândulas parótidas, entre 20% e 30% é produzido pelas glândulas submandibulares, e de 2% a 5% pelas glândulas sublinguais. As glândulas menores são distribuídas por toda a cavidade oral e na faringe, e o seu número é variável (Dirix *et al.*, 2006).

Como a xerostomia é definida como um sintoma é igualmente importante estimar a apreciação subjetiva da secura da boca pelo paciente. Vários questionários existem para avaliar a xerostomia, especialmente para permitir o auto-relato do paciente. Tem sido sugerido que o questionário desenvolvido na Universidade de Michigan é mais preciso para estimar a gravidade da xerostomia em comparação com o sistema RTOG/classificação EORTC (Meirovitz *et al.*, 2005). O Instituto Nacional do Câncer recentemente desenvolveu Critérios Comuns de Toxicidade (versão 3.0) para substituir a classificação RTOG (Trotti *et al.*, 2003). Seu uso na estimativa da xerostomia induzida pela RT ainda não foi relatada (Dirix *et al.*, 2006).

Eisbruch e colaboradores avaliaram xerostomia em 84 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos bilateralmente a RT conformacional e a RTIM. A xerostomia foi avaliada usando um questionário específico e validado. Estes pesquisadores observaram que, com técnicas poupadoras da parótida, a xerostomia melhora ao longo do tempo, com o aumento da produção de saliva das glândulas salivares maiores que foram poupadas (Eisbruch *et al.*, 2001).

Cheng *et al.* (2011), constataram uma diminuição de volume da glândula parótida (0,6 a 0,7%) de perda de volume por dia, durante a radioterapia para

câncer de cabeça e pescoço. A mediana da perda de volume da parótida ao final do tratamento foi de 21,3%-28,1%. Outro aspecto a ser considerado, é o aumento da densidade das glândulas salivares maiores, pós-radioterapia.

Wada *et al.*, 2009, avaliaram a função salivar em pacientes submetidos a radioterapia, antes e depois de estímulo glandular. Propuseram um critério morfológico de graduação ductal e de resposta ao estímulo. Evidenciaram que a avaliação anterior a radioterapia não ajuda a prever a gravidade da xerostomia. Em contrapartida à função da glândula submandibular anteriormente à radioterapia mostrou boa correlação com o grau de xerostomia. Alguns autores verificaram que existe uma correlação entre a diminuição da produção da saliva e um decréscimo no volume da parótida em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço (Teshima *et al.*, 2010). A redução da função salivar pode começar dentro de uma semana após o início da RT. A função glandular, muitas vezes, se recupera gradualmente dentro de dois anos após RT (Deasy *et al.*, 2010).

A significativa redução salivar também interfere usualmente com a qualidade de vida ao influenciar negativamente na mastigação, na deglutição e no paladar (Jensen *et al.*, 2010; Dirix *et al.*, 2008). A saliva é importante para a vida diária normal, porque é responsável por hidratar e amaciar o alimento durante a ingestão, a proteção da mucosa oral e dentes, portanto afetando seriamente a qualidade de vida e até mesmo as atividades sociais de sobrevivência em longo prazo após radioterapia (Cheng *et al.*, 2011). Outro aspecto relevante que interfere na qualidade de vida (QV), é que as cirurgias para tratamento de câncer de cabeça e pescoço costumam ser de grande porte e ter aspectos desfigurantes, mesmo com procedimentos reconstrutivos; o que torna muito debilitante (Chandu *et al.*, 2005).

A radiação terapêutica na região de cabeça e pescoço diminui o fluxo salivar, com impacto negativo da xerostomia na qualidade de vida do paciente (Dirix *et al.*, 2008; Vissink *et al.*, 2010). A saliva não somente torna as funções bucais possíveis, mas também protege os tecidos bucais de agentes nocivos derivados de microorganismos, alimentos ou drogas. Sendo a boca a maior entrada de agentes estranhos no corpo, a saliva, com sua capacidade protetora, forma uma parte importante da primeira linha de defesa contra agentes exógenos geralmente danosos (Edgar, 1992; Amerongen *et al.*, 2002; Tenovuo, 2002). A redução do fluxo salivar ou hipossalivação é virtualmente encontrada na totalidade dos pacientes irradiados, no entanto, a correlação entre redução do fluxo salivar e xerostomia é fraca (Franzén *et al.*, 1992; Eisbruch *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2011).

### 2.3.2 Conceitos de Xerostomia e Mensuração

Xerostomia é uma complicação comum da radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, causada por danos irreparáveis quando as glândulas salivares são incluídas nos campos de radiação. Dirix *et al.*, em 2008, avaliaram o grau de xerostomia em pacientes sobreviventes com câncer de cabeça e pescoço através de um questionário composto por três partes: pontuação xerostomia, pesquisa de qualidade de vida e escala visual analógica, e os resultados confirmam o comprometimento da salivação e a qualidade de vida, o que justifica continuar a evidenciar esforços na busca de técnicas que poupem as glândulas salivares no processo da radiação. O somatório da pontuação de cada item (escore xerostomia) no questionário é usado para indicar a severidade da xerostomia.

O objetivo do estudo foi avaliar o grau de xerostomia em pacientes sobreviventes de câncer de cabeça e pescoço e para determinar seu impacto na qualidade de vida. A pesquisa foi concluída em 75 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, mais de seis meses após a radioterapia e sem evidência de doença. A maioria dos pacientes (93%) sofreu com boca seca, e 65% tinham xerostomia moderada a grave. Ambos disfagia (65%) e perda do paladar (63%) foram comuns, embora a dor tenha sido menos frequente (33%). O impacto emocional de xerostomia foi significativo, causando preocupação (64%), tensão (61%) ou sentimentos de depressão (44%). Além disso, os pacientes relataram problemas com a falar com (60%) ou comer com (54%) de outras pessoas e se sentir limitação na quantidade de ingestão e no tipo de alimentos (65%). A qualidade de vida foi influenciada pela classificação TNM, pelo estadiamento clínico, pela dose de radiação ou pelo uso de quimioterapia concomitante. Para os autores, a xerostomia após a radioterapia para câncer de cabeça e pescoço é extremamente comum e afeta significativamente a qualidade de vida. Nenhuma recuperação é vista ao longo do tempo, e a utilização de quimioterapia concomitante aumenta de forma significativa as complicações orais da radiação. Estes resultados justificam os contínuos esforços envidados para o desenvolvimento de técnicas (poupadoras) de radioterapia de glândula salivar e tratamentos eficazes de xerostomia induzida por radiação (Dirix *et al.*, 2008).

Para doenças que muitas vezes são crônicas e, por vezes, incuráveis, as intervenções terapêuticas podem ter consequências tóxicas em longo prazo, é especialmente importante que as decisões que influenciam os resultados dos pacientes, reflitam a própria perspectiva do paciente. O câncer fornece um argumento convincente neste ponto (Lipscomb *et al.*, 2007).

Os meios para o tratamento do câncer que são a cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal, são frequentemente muito eficazes em parar a progressão do tumor. As terapias também atuam reduzindo a dor, o desconforto, aumentando a vida e, em muitos casos, possibilitam a cura da doença. No entanto, todas essas terapias apresentam risco de efeitos colaterais significativos. Alguns são de curto prazo e tempo limitado, outros são de longo prazo e persistentes, e outros, ainda, surgem apenas anos após o tratamento inicial do câncer. Medidas tradicionais de resultados biomédicos, particularmente de sobrevivência e sobrevida livre de doença, permanecem indiscutivelmente, de importância central na tomada de decisão do câncer. Mas tem havido um crescente reconhecimento de que o resultado relatado pelo paciente (Patient Related Outcome-PRO), incluindo, em particular, as medidas de qualidade de vida relacionada à saúde, pode transmitir importantes informações adicionais para avaliar a carga global de câncer e da eficácia das intervenções (Lipscomb *et al.*, 2007).

Uma das metas da Sociedade Americana do Câncer para 2015 é a melhoria mensurável da qualidade de vida a partir do momento do diagnóstico e para o equilíbrio da vida de todos os sobreviventes. Cabe destacar que um relatório do paciente de forma simples sobre a presença ou ausência de sintomas, como náusea, pode exigir alguma interpretação subjetiva por parte do entrevistado, mas que transmite pouca ou nenhuma informação sobre o impacto dos sintomas no funcionamento ou outros aspectos do bem-estar (Lipscomb *et al.*, 2007).

### **3. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA FUNCIONAL DAS GLÂNDULAS SALIVARES**



### 3. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA FUNCIONAL DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Normalmente, a saliva é recolhida seletivamente a partir de cada uma das principais glândulas: a saída a partir da glândula parótida é medida colocando um copo tipo Lashley no orifício do canal de Stensen; para as glândulas submandibular e sublingual, uma sucção suave com uma micropipeta nos orifícios de Wharton é necessário. A coleção salivar pode ser, ou não, estimuladas ou não estimuladas (por exemplo, com ácido cítrico a 2%, ou goma de mascar). A produção de saliva por todas as glândulas pode ser medida em bloco, por esguicho, por drenagem, ou pesagem usando rolos de algodão colocados na boca. Contudo, os resultados nem sempre são comparáveis entre os estudos devido às diferenças na sua natureza e duração da aplicação de estimulantes, às diferenças no método e na duração da coleta, e na negligência de outros fatores que podem afetar a produção salivar. Há também uma fraca correlação entre o fluxo salivar medido e os escores de xerostomia, provavelmente causados pela variação nas taxas de fluxo salivar normal e discrepâncias entre a produção salivar e o estado de hidratação da mucosa (Chaushu *et al.*, 2000). Isso dificulta seriamente a definição de um patamar de produção de saliva para a caracterização da xerostomia. Arbitrariamente, uma redução do fluxo salivar em 25% do fluxo pré-RT é considerada um limiar para definir xerostomia (Roesink *et al.*, 2004; Roesink *et al.*, 2005). Várias técnicas de imagiologia também podem ser usadas para avaliar o efeito de radiação na função das glândulas salivares (Valdés Olmos *et al.*, 1994). A cintilografia é especialmente útil quando combinada com a tomografia computadorizada (SPECT), por

causa da informação espacial adicional que provê (Van Acker *et al.*, 2001; Dirix *et al.*, 2006).

Os questionários para avaliação de xerostomia, embora muito usados, apresentam limitações em sua aplicação. O método é subjetivo e não fornece uma análise quantitativa e/ou funcional da função das glândulas salivares (Eisbruch *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2011). Assim, uma medida quantitativa, que verifica a atividade funcional das glândulas salivares, pode ser a cintilografia.

### 3.1. CINTILOGRAFIA

A cintilografia é um método de diagnóstico por imagem que se baseia no uso de radiofármacos. Essas substâncias são detectadas com uma gama-câmara dotada de um cristal sensível à radiação do tipo gama (Anjos *et al.*, 2006). A primeira imagem de cintilografia de glândula salivares foi feita em 1963 (Taplin *et al.*, 1963) e um ano depois o pertecnetato-99mTc começou a ser utilizado neste exames. O avanço da tecnologia destes detectores permitiu a análise com curvas de tempo, avaliando a quantidade do radiotraçador metabolizada pelas glândulas salivares em função do tempo. A cintilografia de glândulas salivares com pertecnetato-99mTc é utilizada por vários serviços como o método de escolha para avaliação de xerostomia na síndrome de Sjögren e também após radioterapia. É um método não invasivo, de baixo custo e com mínimo nível de radiação. A cintilografia avalia a captação e excreção das glândulas salivares, sendo muito útil no diagnóstico diferencial da xerostomia (Anjos *et al.*, 2006).

A cintilografia fornece resultado de vários parâmetros na avaliação funcional das glândulas salivares, tais como: atividade de análise tempo-curva, interpretação visual, glândulas salivares alvo e função de excreção salivar (FES). Apesar da cintilografia das

glândulas salivares refletir a alteração funcional das glândulas após radioterapia, sua resolução espacial é baixa, e não é adequada para avaliação das alterações morfológicas das glândulas (Kohn *et al.*, 1992; Hermann *et al.*, 1999).

Num estudo clínico usando cintilografia salivar, foi demonstrado que a captura de Tc-pertecnetato não foi afetada, enquanto que a excreção de saliva foi severamente reduzida precocemente, logo após a radioterapia. Esta descoberta parece indicar que o volume de tecido deve estar intacto logo após a irradiação, enquanto que a função de excreção estará prejudicada, questionando assim a perda de massa de células em seres humanos como a causa da perda precoce de função (Roesink *et al.*, 2004).

Para avaliar o papel da cintilografia das glândulas salivares na detecção do comprometimento funcional das glândulas salivares em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia, os autores estudaram 19 pacientes (17 homens), com idade média de 62,4 anos (44-75). As análises foram em três tempos: inicial, três e 18 meses após RT. A fração de excreção (FE), contagens por minuto/pixel/MBq (CMPM) e percentual de absorção foram obtidos a partir de curvas de tempo-atividade de ROIs colocados sobre parótida e glândula submandibular e relacionadas com as doses recebidas. A fração de excreção mostrou uma redução significativa da linha de base para o estudo de três meses para a parótida e submandibular. Também foram reduzidos os valores quando comparados os iniciais e os de 18 meses após a RT para ambas as glândulas. O percentual de absorção não se alterou significativamente entre os períodos de tempo. Os autores concluíram que a fração de excreção foi mais sensível do que a absorção na avaliação do comprometimento pós-RT da função salivar. Além disso, ela reflete a recuperação funcional das parótidas ao longo do tempo (Jiménez – Heffernan *et al.*, 2010).

O objetivo do estudo de Munter *et al.*, em 2007, foi comparar as alterações na função da glândula salivar após radioterapia de intensidade modulada (RTIM) e a radioterapia convencional, com ou sem Amifostine, para tumores de cabeça e pescoço região utilizando cintilografia das glândulas salivares quantitativa. Um total de 75 pacientes fizeram cintilografia pré e pós-terapia para quantificar a função da glândula salivar. Ao todo, 251 glândulas salivares foram avaliadas de forma independente. As alterações na absorção máxima (U) e taxa de excreção relativa (F), tanto em pré e pós-RT foram determinadas para caracterizar as alterações induzidas pela radiação na função da glândula salivar. Além disso, foram calculadas as curvas de dose-resposta. Em todos os grupos, a máxima absorção e excreção relativa foram reduzidas após RT. A redução foi significativamente menor para RTIM que para RT convencional. Para as glândulas parótidas, a redução foi menor para o RTIM. Para o grupo com Amifostine e o grupo convencional, a diferença foi significativa apenas para um parâmetro (U). Para os autores o uso do IMRT pode reduzir significativamente a perda da função da glândula parótida quando respeitando certa dose limite. A RT convencional mais Amifostine impedem a redução da função da glândula salivar apenas no grupo de pacientes tratados com dose <40,6 Gy (Munter, 2007).

### 3.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Hounsfield, em 1973 foi o primeiro a descrever a técnica da tomografia computadorizada denominando inicialmente de escaneamento transversal axial computadorizado. A tomografia computadorizada TC, trata-se de um método radiológico que permite obter a reprodução de uma secção do corpo humano, com finalidade de estudo (Hounsfield, 1973).

O aparelho de tomografia é composto por três partes. Primeira: consiste na obtenção de dados, incluindo todos os elementos que geram a imagem tomográfica: o gerador de alta tensão; a mesa, local onde o paciente é situado; dispositivos que permitem os movimentos da mesa de acordo com o movimento do tubo e dos detectores; o tubo de raios X e os detectores, que transformam a radiação em informações que são transferidas para o computador. Segunda: sistema de processamento de dados e reconstrução da imagem. O computador recebe as informações enviadas e manipula matematicamente os dados de transmissão obtidos das múltiplas projeções (Frederiksen, 1995). A menor unidade de um tomograma computadorizado é o ponto individual ou *picture element* denominado Pixel. Ele representa certa proporção da área escaneada. Pixels são representações em segunda dimensão (x,y) de valores de tons de cinza de tecidos que foram escaneados com uma determinada espessura de corte, que pode variar de 0,5 a 10mm, dependendo do protocolo clínico a ser utilizado. Baseado na espessura de corte, o pixel representa um elemento de volume, determinado pela espessura de corte, tamanho da matriz e diâmetro do corpo de visualização. Por meio destas considerações, o pixel também representa o volume do elemento denominado voxel (x,y,z), onde se permite a obtenção do volume do objeto e, por conseguinte, o modelo para a reconstrução da imagem tomográfica (Cavalcanti, 2000). A escala de densidades relativas se baseia no ar (-1000 HU: unidade Hounsfield), água (0 HU) e osso denso (+1000 HU). Glândulas, músculos, tecidos conjuntivos e tumores, possuem valores positivos de atenuação (HU). Tecido adiposo, valores negativos HU. Os tecidos moles devem ser visualizados em janelas de tecidos moles, enquanto que tecidos ósseos, em janelas específicas para osso (Frederiksen,1995; Cavalcanti, 2000; Vogl *et al.*, 2003). A *terceira* parte dos aparelhos de tomografias é o sistema de visualização e

armazenamentos dos dados, que inclui o próprio computador, discos magnéticos ou CD ROMs (Cavalcanti, 2000).

Ao contrário das radiografias e tomografias lineares, a tomografia computadorizada fornece uma aquisição volumétrica de imagem, com mínima sobreposição, aumento do contraste da imagem e visualização de discretas diferenças no contraste dos tecidos moles e duros (Cavalcanti, 2000).

Os tomógrafos computadorizados espirais fornecem melhores resultados em termos de qualidade de imagem, além de reduzirem o tempo de trabalho se comparados aos tomógrafos computadorizados convencionais. A tomografia computadorizada espiral pode explorar um volume inteiro de interesse sem descontinuidades, com uma única parada de respiração, fornecendo dados que podem ser analisados quantitativa e qualitativamente (Cavalcanti & Vannier, 1998; Vogl *et al.*, 2003).

A utilização de contrastes intravenosos é fundamental no estudo tomográfico do carcinoma espinocelular de boca e faringe. Estas neoplasias geralmente ocasionam maior angiogênese nos tecidos adjacentes ao tumor. Com isto, existe maior concentração do contraste em área de maior atividade metabólica, com rica vascularização, o que possibilita melhor visualização dos tecidos moles envolvidos e com isto, a delimitação da lesão pode ser realizada (Chikui *et al.*, 2000; Cavalcanti *et al.*, 2001).

As tomografias computadorizadas apresentam desvantagens, sendo que as principais são: necessidade de administração de contraste intravenoso, alta dose de radiação e possibilidade de artefatos oriundos de restaurações metálicas (Nakayama *et al.*, 1996). Entretanto a nova geração de tomógrafos permite aquisições mais rápidas, com melhor visualização do contraste, com cortes finos e com redução de artefatos. Ou seja, estas desvantagens são amplamente minimizadas nos aparelhos atuais (Cavalcanti, 2000; Vogl *et al.*, 2003).

Segundo dados do Inca, em 2013, aproximadamente 140 novos casos de câncer na cavidade bucal irão surgir no Distrito Federal, a cada ano (Inca, 2013). Assim, os doentes de câncer na cabeça e do pescoço tratados com radioterapia poderiam desenvolver diferentes graus de xerostomia. Para avaliar com precisão alterações pós-radioterapia de glândulas salivares ou xerostomia, diferentes métodos de avaliação foram relatados na literatura. A avaliação precisa da glândula, de suas alterações morfológicas e funcionais após a radioterapia também pode ajudar a compreender melhor o mecanismo de xerostomia pós-radioterapia. A prevenção da xerostomia pode influenciar na qualidade de vida, ao aliviar os sintomas e o desconforto. Também é importante a identificação das alterações das glândulas salivares pós-radioterapia para diferenciá-las de outras doenças das glândulas salivares. Assegurar um diagnóstico preciso e o manejo deste grupo de pacientes da doença é de fundamental importância (Cheng *et al.*, 2011).

## **4. OBJETIVOS**



## 4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar as glândulas salivares maiores, exceto sublinguais, de pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, durante o período de julho de 2011 a setembro de 2013, por meio de cintilografia e de tomografia computadorizada e, avaliar a xerostomia, usando um questionário específico.

Objetivos específicos:

Durante o período de julho de 2011 a setembro de 2013, buscou--se:

- Avaliar as condições bucais dos pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON, antes e depois da radioterapia;
- Avaliar as ocorrências nos pacientes antes, durante e após o tratamento radioterápico;
- Avaliar a xerostomia (Marucci *et al.*, 2011) antes e depois da radioterapia; (em anexo o QX)
- Avaliar o fluxo salivar (volumétrico) nos pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, antes e depois da radioterapia;
- Avaliar por meio de cintilografia, as alterações na função e excreção das glândulas salivares maiores (parótidas e sublinguais) em pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, antes e depois da radioterapia;
- Avaliar por meio de TC as alterações de dimensão das glândulas salivares maiores em pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, antes e depois da radioterapia.

## **5. PACIENTES E MÉTODOS**

## 5. PACIENTES E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo com base em relato próprio paciente direcionado por um questionário, recolhido no momento do exame inicial no Serviço de Odontologia do HUB. Inicialmente, foram selecionados 28 pacientes adultos que buscaram o tratamento radioterápico em cabeça e pescoço, no Centro de Alta Complexidade de Oncologia (CACON/HUB), no período de julho de 2011 a setembro de 2013, caracterizando uma amostra de conveniência.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, com o registro número 095/2011 (anexo).

### 5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para participar da pesquisa os pacientes cumpriram os seguintes critérios:

- Terem sido submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço no CACON/HUB;
- Possuírem confirmação histopatológica de carcinoma epidermóide;
- Terem localização primária em orofaringe, hipofaringe ou cavidade oral;
- Apresentarem performance status – ECOG 0 ou 1
- Terem qualquer estadiamento, exceto M1
- E serem capazes de realizar seguimento adequado.

## 5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes menores de 18 anos;
- Os pacientes previamente submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço;
- Os que possuíam outros tipos histológicos que não o CEC;
- Os que tinham outras localizações tumorais, que não a cavidade oral, hipofaringe ou orofaringe;
- Os que tinham metástases a distância;
- Os que apresentavam disfunção de glândula salivar ou em uso de medicações que alterassem a função salivar
- Os pacientes portadores de marca-passo
- Os claustrofóbicos ou que não suportassem a realização dos exames de cintilografia
- Os pacientes submetidos à cirurgia oncológica de cabeça e pescoço
- Os pacientes em uso de Amifostina ou Pilocarpina profilática
- Os com diagnóstico de outra neoplasia primária, exceto pele não melanoma.
- Pacientes diabéticos.

## 5.3 PROCEDIMENTOS PARA COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Durante o período da realização desse estudo foram atendidos cerca de 200 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço no Serviço de Estomatologia do HUB. Desses pacientes, 28 preencheram os critérios de inclusão para o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo 22 do gênero

masculino e 6 do gênero feminino. Todos os pacientes foram o seu próprio controle e foram avaliados por um único pesquisador.

Os pacientes selecionados foram submetidos a tratamento radioterápico conformacional – 3D e tiveram seu planejamento de acordo com o protocolo ICRU 50 (Estados Unidos, 1999) e utilizaram um protocolo de radioterapia adaptativa (Castadot *et al.*, 2010) usando imagens do tomógrafo computadorizado.

### 5.3.1 Exame Clínico Odontológico

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico estomatológico detalhado, seguido de avaliação radiográfica. O exame clínico foi realizado de acordo com o protocolo padrão, sob luz artificial, em consultório odontológico. Todas as manobras semiológicas foram executadas conforme protocolo do serviço. Cada paciente recebeu um plano de tratamento, que foi devidamente executado, como parte do protocolo institucional de atendimento antes da RT. Os 28 pacientes receberam assistência odontológica antes, durante e após o tratamento radioterápico.

### 5.3.2 Exame Radiográfico (panorâmica) com Objetivo Diagnóstico

As radiografias panorâmicas selecionadas foram realizadas em um mesmo aparelho Rotograph Plus (Villa Medical System, Itália), localizado no Hospital Universitário de Brasília. As radiografias foram executadas por um único operador, com tempo de exposição de 16s, miliamperagem média de 10mA e quilovoltagem de 60 a 75kVp. Os pacientes foram posicionados com a linha vertical do aparelho

alinhada com o respectivo plano sagital mediano e a linha horizontal paralela ao solo, direcionada do trágus ao plano infra-orbitário.

As radiografias panorâmicas foram digitalizadas em 8-bit de profundidade de aquisição em escala de cinza e 600 dpi de resolução espacial, com um scanner com adaptador de transparência (Epson Exp, 1680Pro, Seiko Epson Corp, Nagano, Japão). As imagens foram armazenadas no formato JPEG, com uma matriz de 7008 x 2975 pixels.

### 5.3.3 Inventário de Xerostomia – Questionário ( Anexo)

Para avaliação subjetiva da xerostomia foi usado o questionário de xerostomia ( QX ), antes e após a radioterapia ( Marucci *et al.*, 2011). O questionário foi aplicado por um único pesquisador no momento da consulta odontológica inicial e ao final do tratamento oncológico. O questionário consistiu de nove perguntas, que avaliaram como o paciente se sentia em relação à sensação de conforto ou não quando executava as funções próprias do complexo bucomaxilofacial, como falar, beber, deglutir, mastigar, entre outros. O questionário proporcionou o autorrelato do paciente, de forma direcionada e sistematizada em escores.

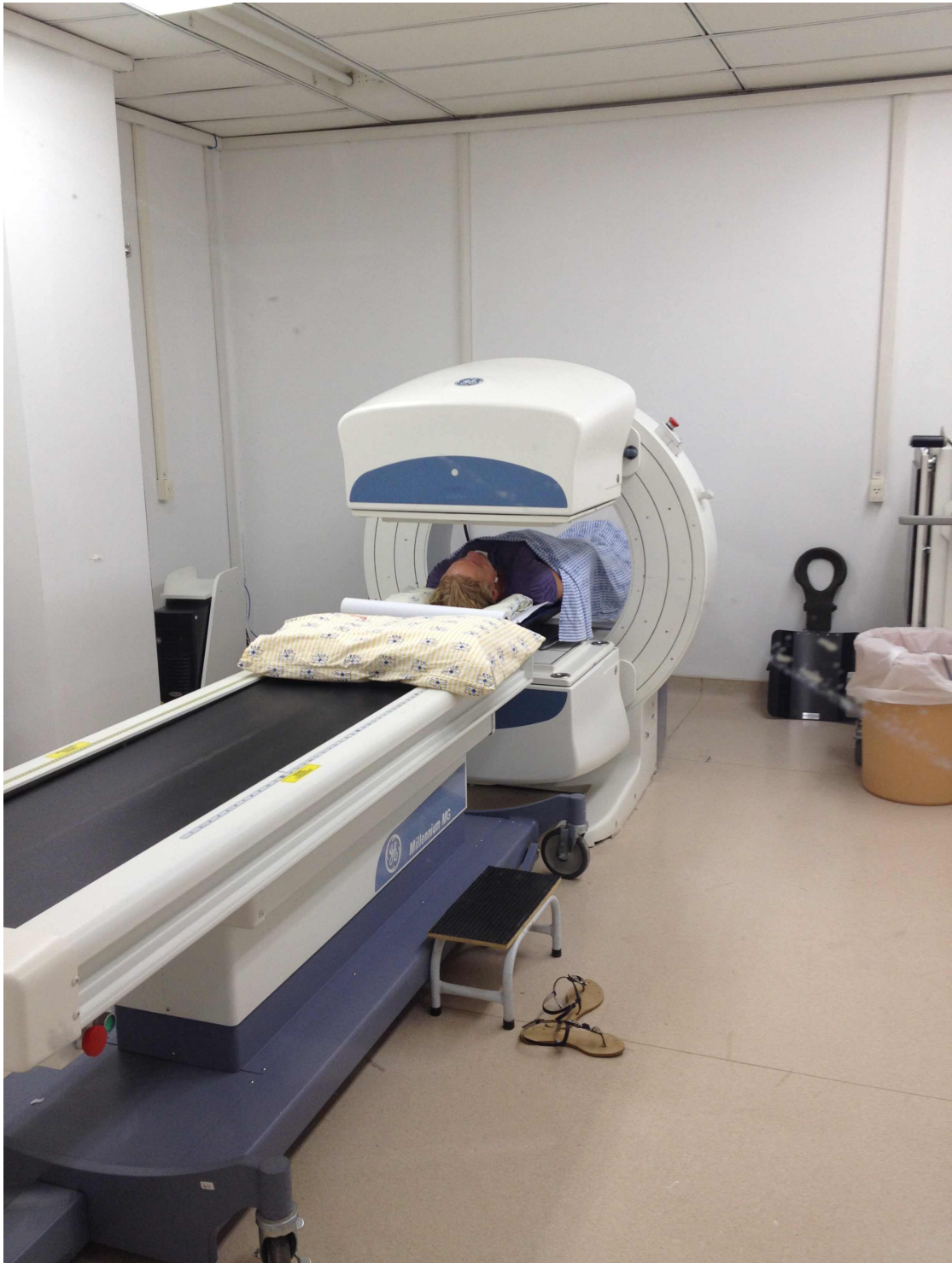
### 5.3.4 Fluxo salivar

Na mesma ocasião foi realizada a avaliação volumétrica do fluxo salivar, pelo método sem estimulação, sendo o tempo de colheita de 05 minutos. Durante a coleta os pacientes foram instruídos a manter a cabeça um pouco inclinada para

frente (para impedir a deglutição), e cuspir em um Becker graduado, de 30 em 30 segundos até completar 05 minutos. A coleta não teve horário pré-determinado, mas variou em função da disponibilidade do paciente. A não observância da coleta no período matutino e sem a higienização deveu-se às condições dos pacientes, debilitados e dependentes de auxílio para comparecimento ao serviço. Assim, adaptou-se a coleta às possibilidades dos pacientes.

### 5.3.5 Cintilografia

A cintilografia de glândulas salivares foi realizada com pertecnetato-99mTc no Centro de Medicina Nuclear do Hospital Universitário de Brasília (HUB) em aparelho gama-câmara GE Millenium MG (Figura 2). O pertecnetato-99mTc foi administrado por via endovenosa, com dose fixa. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e foram realizadas as imagens cintilográficas pela gama-câmara antes e após o estímulo sialogogo (suco de limão). Para a cintilografia, a análise das imagens foi realizada pelos seguintes parâmetros: visual, curva captação x tempo e índices quantitativos (porcentagem de captação da dose injetada, razão glândula/tecidos adjacentes, tempo de pico de captação), de acordo com Anjos *et al.*, 2006. A cintilografia foi realizada em dois tempos, antes e depois do tratamento radioterápico.



**Figura 2-**Aparelho gama-câmara GE Millenium MG ( Cintilografia).



### 5.3.6 Tomografia Computadorizada

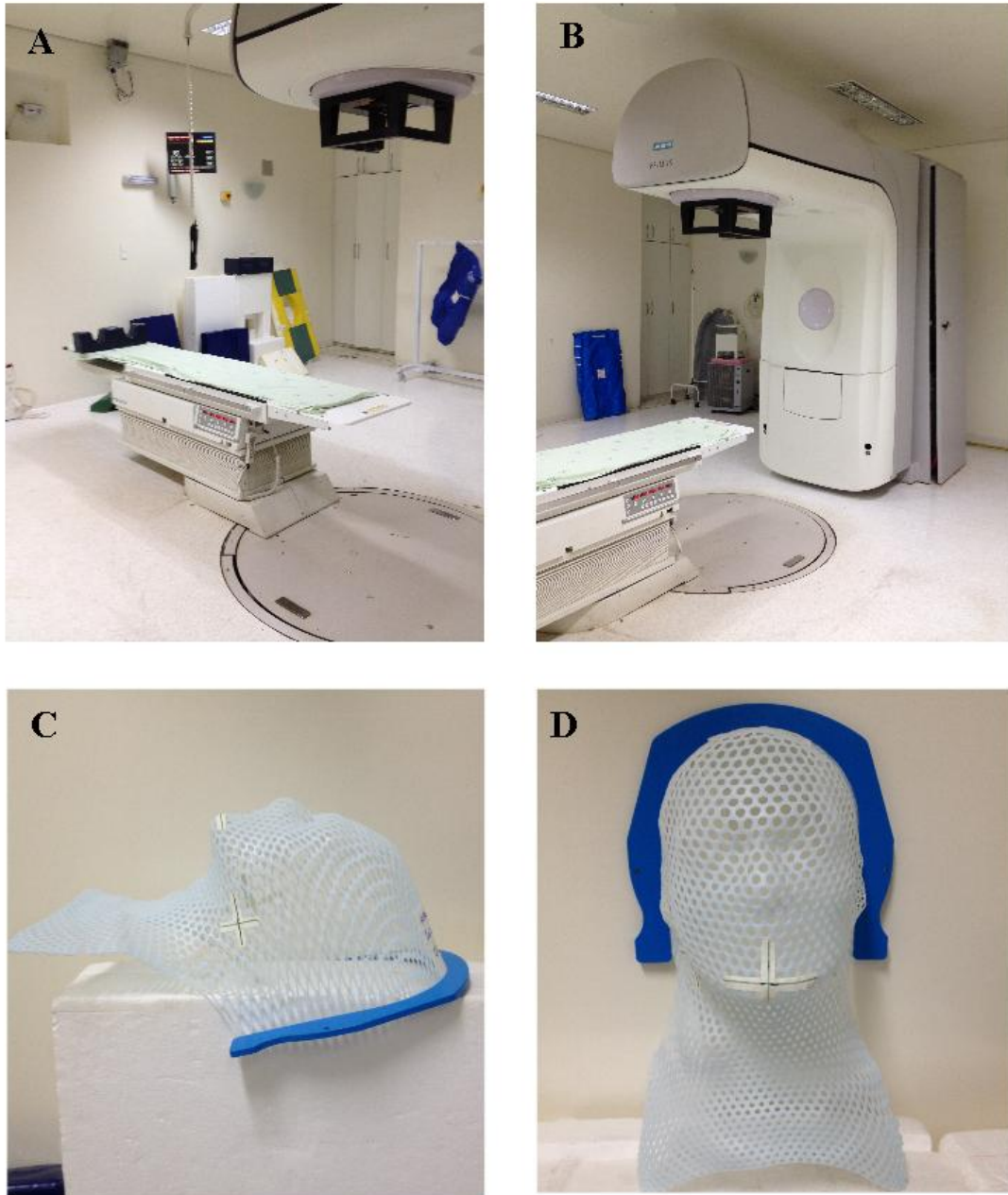
As alterações de dimensão das glândulas salivares maiores em pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, antes e depois da radioterapia, foram avaliadas por meio de tomografia computadorizada (TC). Para a realização das medidas das glândulas salivares maiores (parótidas e submandibulares), nos sentidos médio-lateral, ântero-posterior e súpero-inferior, foi utilizado o programa Osirix,( programa-link disponível) que permitiu abrir as imagens em vários formatos, o que facilitou o trabalho no que diz respeito ao manuseio do software. Estas medidas foram obtidas, utilizando um aplicativo do próprio sistema operacional que nos dá instantaneamente os números de cada segmento medido. Este processo foi executado manualmente, após ter sido feito um desenho numa planilha de mensurações de cada paciente. Ao todo, 18 pacientes realizaram TC inicial e destes, 3 não concluíram a TC final, o que resultou em 396 medições (M-L; A-P e S-I), totalizando 60 glândulas mensuradas (Fig. 12 ).

A Tomografia Computadorizada para planejamento de radioterapia de cabeça e pescoço foi realizada em equipamento da “GE” modelo Light-speed de 4 canais. O exame de tomografia computadorizada para pacientes de cabeça e pescoço é realizado com espessura de 1,3mm a 0,3mm. Os limites são do topo do crânio até a carina. Os cortes são realizados do tipo helicoidal (espiral). A energia 180 KV c/ 110 mAs. Quando solicitado o exame com contraste endovenoso: injeta-se 1,5ml /Kg de contraste iodado. Preparo: jejum de 4 horas e antes da tomografia

o paciente toma 4 comprimidos, sendo 1 de dexametasona e 1 ranitidina 12h e 2h antes do exame. Quando o exame é sem contraste não há preparo. A tomografia realizada pelo CACON é um exame exclusivo para o planejamento de radioterapia, o protocolo é diferente da tomografia de diagnóstico por isso não é emitido laudo do radiologista. Todos foram submetidos a tratamento radioterápico conformacional – 3D e tiveram seu planejamento de acordo com o protocolo ICRU 50 (Estados Unidos, 1999). Tipicamente foram usados 03 ângulos de incidência de feixe de radiação, sendo que subcampos foram usados sempre que necessário para tornar a distribuição de dose homogênea no alvo de tratamento. Os planejamentos foram realizados no Sistema de Planejamento de Tratamento (SPT) Prowess Panther, v.5.01. Todos os casos possuíam dois volumes alvos na região cérvico-facial prescritos com doses diferentes (tratamentos realizados em duas fases), bem como tiveram irradiação da Fossa Supra-Clavicular (FSC). Os tratamentos foram feitos usando um Acelerador Linear, marca Siemens, modelo Primus, com feixe de fótons com energia de 6 MV. A verificação do posicionamento do paciente foi feita semanalmente comparando radiografias computadorizadas adquiridas na posição de tratamento com radiografias digitalmente reconstruídas a partir da tomografia de planejamento. A comparação foi feita pelo método de fusão de imagens (Figura 3).



**Figura 3** - Tomógrafo- modelo Light-speed de 4 canais GE



**Figura 4** - Aparelho acelerador Linear e as máscaras para Radioterapia

### 5.3.7 Análise Estatística

Todas as variáveis foram inicialmente avaliadas em relação à distribuição dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk, bem como avaliadas as homogeneidades das variâncias por meio do teste de Levene. As variáveis obtidas por meio de cintilografia e pelo questionário de Xerostomia não seguiram os pressupostos de normalidade e homogeneidade, sendo assim foram avaliadas por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon. Em todos os testes estatísticos foi utilizado um nível de significância de 0,05.

A análise descritiva da amostra foi realizada por meio de cálculos de média e desvio-padrão. Por outro lado, os dados qualitativos obtidos na cintilografia óssea serão comparados por meio de teste de qui-quadrado. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio de programa SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences), sendo considerado o nível de significância de 95%.

## **6. RESULTADOS**

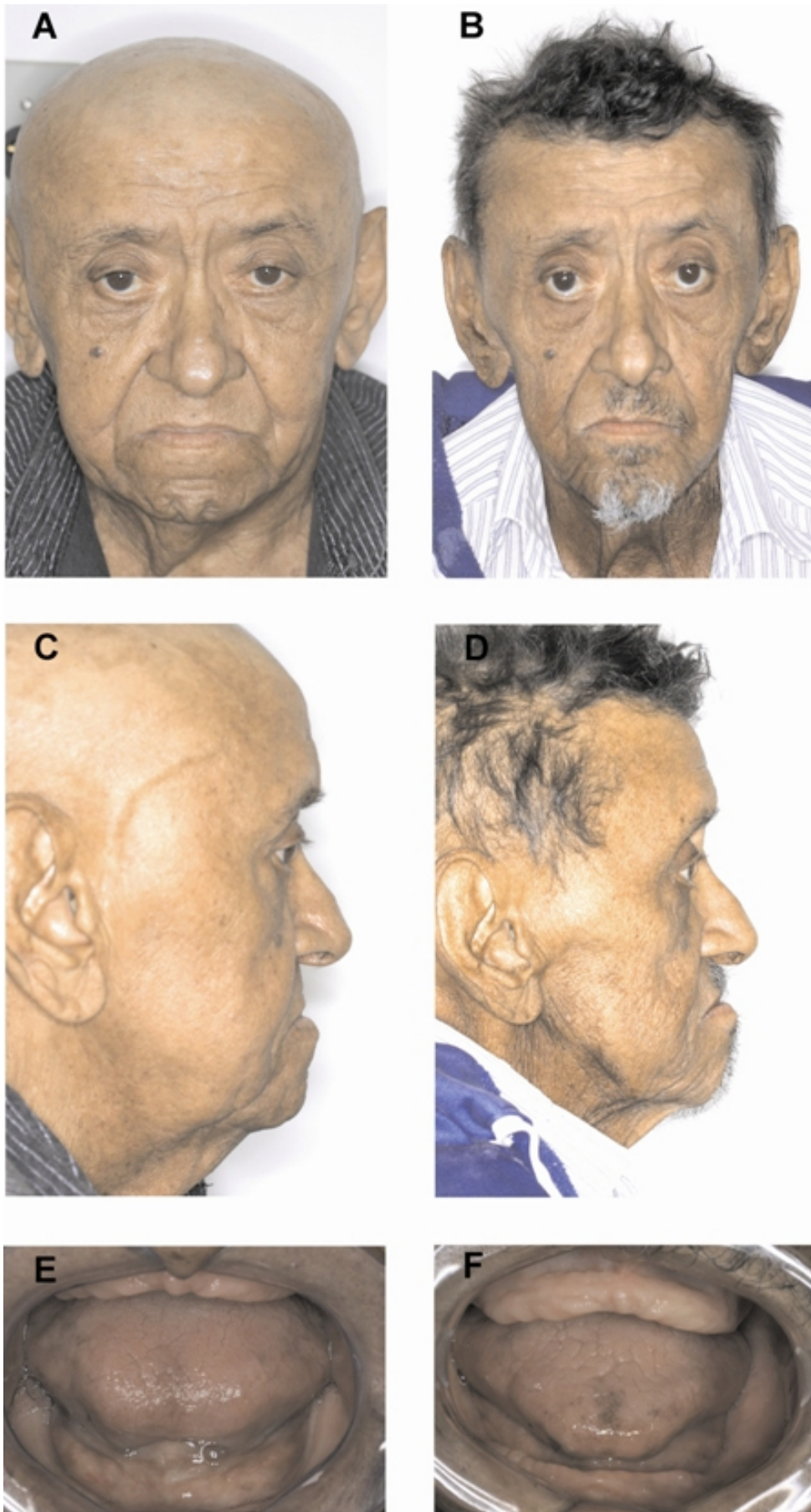
## 6. RESULTADOS

### 6.1 PACIENTES

Dos 28 pacientes, 22 eram homens. A média de idade dos pacientes foi de 60,25 anos. Desses, 13 eram totalmente desdentados. As exodontias foram o procedimento mais frequente, mas houve também fluorterapia, restaurações e endodontia, em menor número. Todos os procedimentos odontológicos foram executados antes da radioterapia. As lesões de mucosa foram principalmente candidose e ardência bucal. Nove pacientes receberam antifúngicos e 12 receberam laserterapia, pós-radioterapia. A assistência odontológica foi prestada a esses pacientes antes, durante e após o tratamento radioterápico, tendo sido realizadas exodontias (21 no total), procedimentos periodontais (4), fluorterapia (6), ozonioterapia para dois pacientes. Nove pacientes receberam antifúngicos e 12 receberam laserterapia. Os procedimentos restauradores perfizeram um total de 21 restaurações para quatro pacientes. Um paciente foi submetido a tratamento endodôntico. Todos os procedimentos odontológicos foram executados antes da radioterapia, como parte do protocolo de preparo dos pacientes.

### 6.2 ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS ANTES E DEPOIS DA RADIOTERAPIA

As figuras 5 e 6 apresentam exemplos dos aspectos clínicos de dois pacientes antes e após a radioterapia. A figura 7 apresenta as radiografias panorâmicas dos pacientes estudados.



**Figura 5-** Paciente nº 1-(FAS)



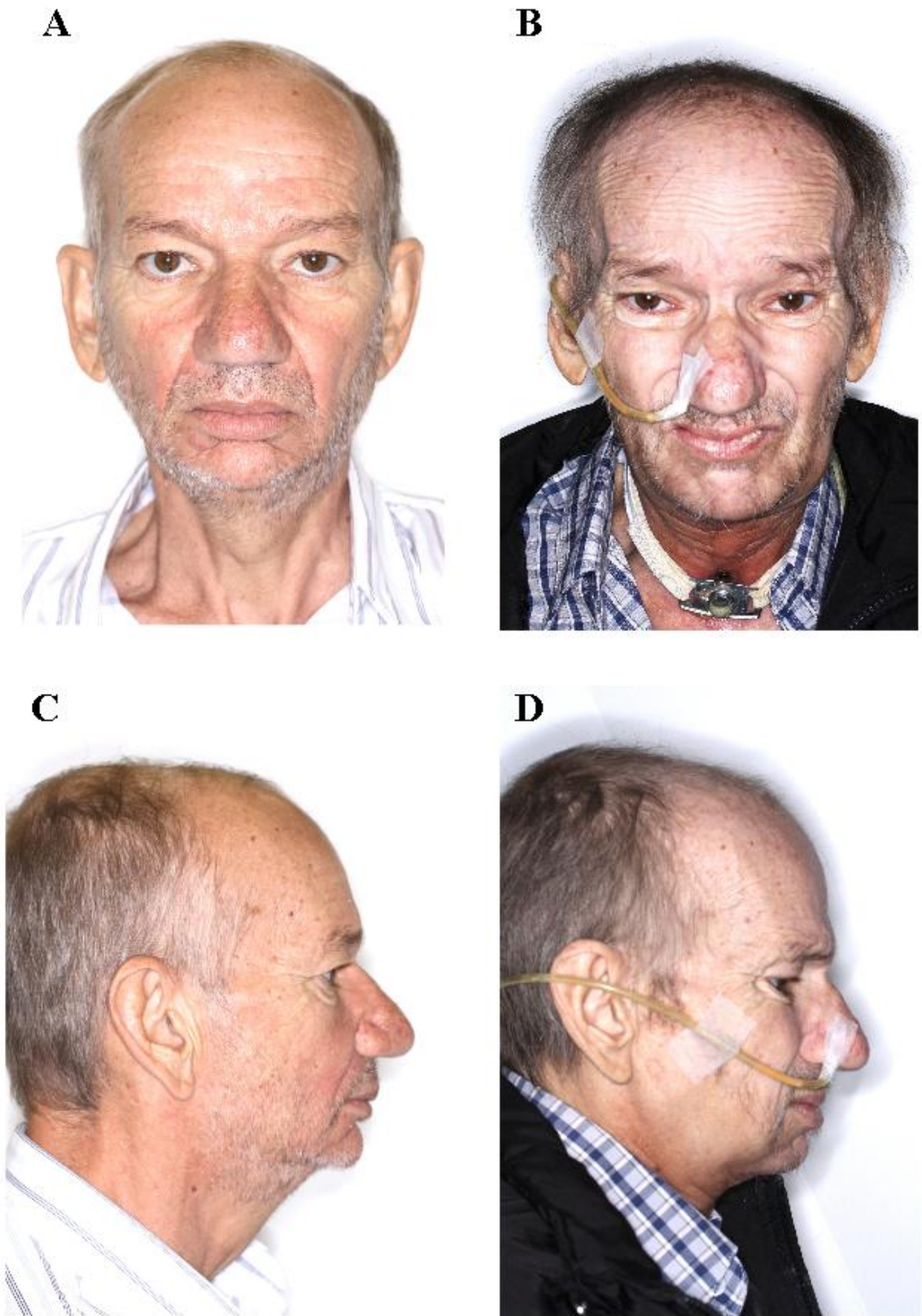
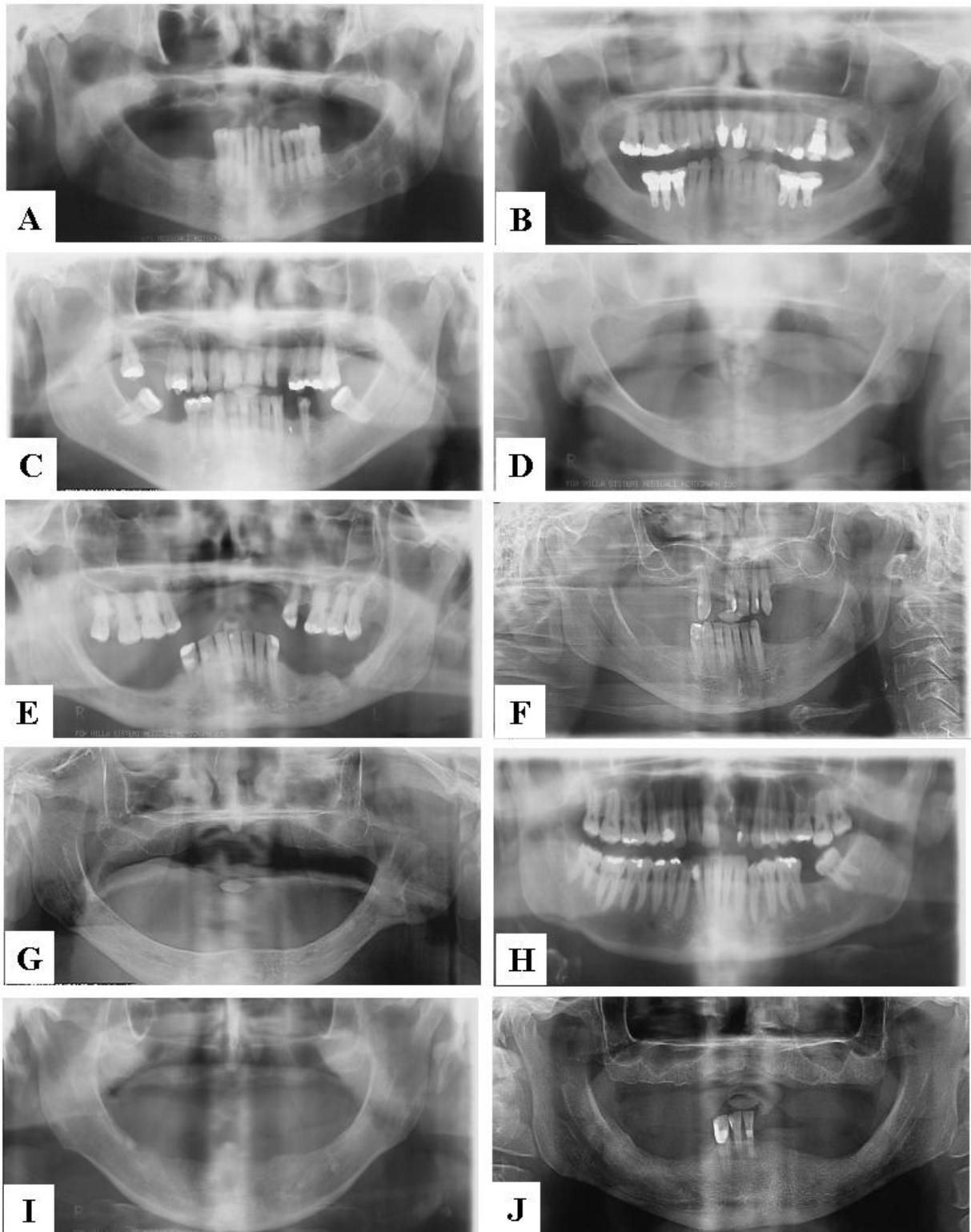


Figura 6 - Paciente nº 2 (DJP)



**Figura 7-** Radiografias Panorâmicas dos pacientes estudados.

### 6.3 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA RELACIONADA À QUALIDADE DE VIDA

O questionário para avaliar a xerostomia relacionada à qualidade de vida (QX - Marucci *et al.*, 2011) foi aplicado pela pesquisadora a dez pacientes, antes e depois da radioterapia. Os cuidados na aplicação do questionário foram tomados com o cuidado de não influenciar as respostas. Buscou-se, na aplicação do questionário, minimizar os aspectos de desejabilidade social. Foi possível verificar que os respondentes do questionário de Xerostomia apresentaram tendência à elevação significativa de seus escores de qualidade de vida ao final do tratamento, quando comparados ao início do tratamento (Wilcoxon;  $p < 0,10$ ). A elevação dos escores indica a alteração da qualidade de vida, considerada inicialmente como regular passando para ruim ao final do tratamento (Tabela 1). Sobre a questão relativa ao gradiente de secreta, verificou-se que houve alteração significativa dos escores ao final do tratamento (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ). Verificou-se que inicialmente os pacientes classificavam como muito confortável e passaram a sentir, ao final do tratamento, um gradiente de secreta moderado. Por fim, em relação ao RTOG, verificou-se a alteração significativa dos gradientes dos pacientes (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ). Foi possível analisar que inicialmente os pacientes classificaram-se sem alterações, e ao final do tratamento, passaram a classificação para grau II tendendo a grau III.

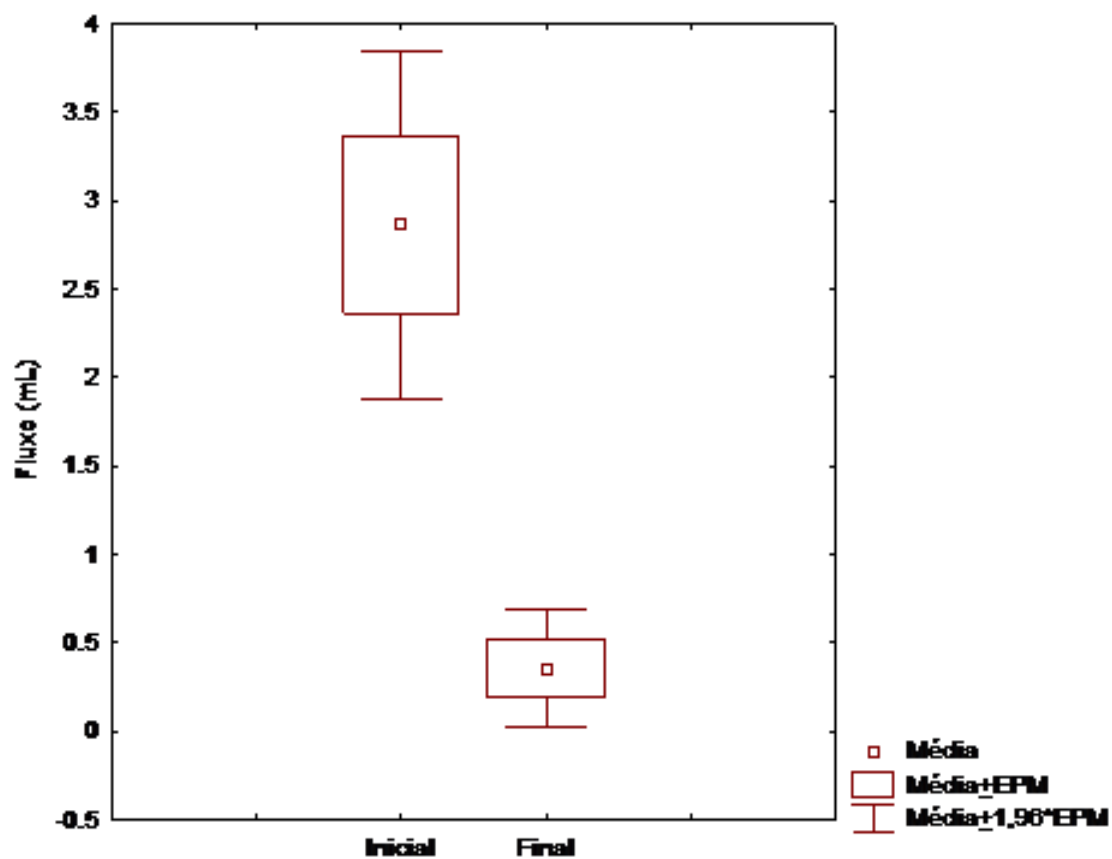
Tabela 1 – Estatísticas descritivas das variáveis obtidas por meio do questionário de qualidade de vida para Xerostomia no início e final do tratamento radioterápico. P-valor obtido a partir do teste de Wilcoxon.

		n	Mediana	Mínimo	Máximo	1º Quartil	3º Quartil	p*
<b>QX</b>	Inicial	10	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0	0,076
	Final	10	3,0	1,0	3,0	2,0	3,0	
<b>Gradiente de secura</b>	Inicial	11	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	<b>0,018</b>
	Final	11	3,0	1,0	4,0	1,0	4,0	
<b>RTOG</b>	Inicial	10	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	<b>0,012</b>
	Final	10	3,5	1,0	5,0	2,0	4,0	

\* Valores em negrito indicam significância estatística de  $p < 0,05$

#### 6.4 FLUXO SALIVAR

Com respeito ao fluxo salivar, foi confirmada a redução da média de excreção total, sendo que inicialmente os valores observados eram de  $2,86 \pm 2,00$  mL e ao final do tratamento, a média reduziu para  $0,36 \pm 0,67$  mL de saliva (Figura 8).



11

**Figura 8** – Médias, erros padrão e intervalos de confiança de fluxo de excreção salivar total no início e final do tratamento radioterápico.

## 6.5 AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO E EXCREÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As alterações na função e excreção das glândulas salivares maiores em pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, durante o período de julho de 2011 a setembro de 2013, antes e depois da radioterapia, foram avaliadas por meio de cintilografia. Ao avaliar a função das glândulas parótidas direita e esquerda foi possível verificar que houve elevação significativa dos escores (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ). Verificou-se que as parótidas apresentavam inicialmente um padrão considerado como função normal, sendo que após o tratamento radioterápico a disfunção tornou-se moderada. Já nas

glândulas submandibulares direitas verificou-se que estas passaram de função normal, observada no início do tratamento, para uma disfunção leve (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ). Um comportamento semelhante fora observado nas glândulas submandibulares esquerdas, porém apenas uma tendência à significância estatística (Wilcoxon;  $p < 0,10$ ) (Tabela 2). Em relação à excreção, verificou-se que houve uma tendência à redução pelas glândulas (Wilcoxon;  $p < 0,10$ ), sendo que apenas a glândulas submandibulares esquerdas apresentaram redução estatisticamente significativa de sua excreção (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ) (Tabela 2).

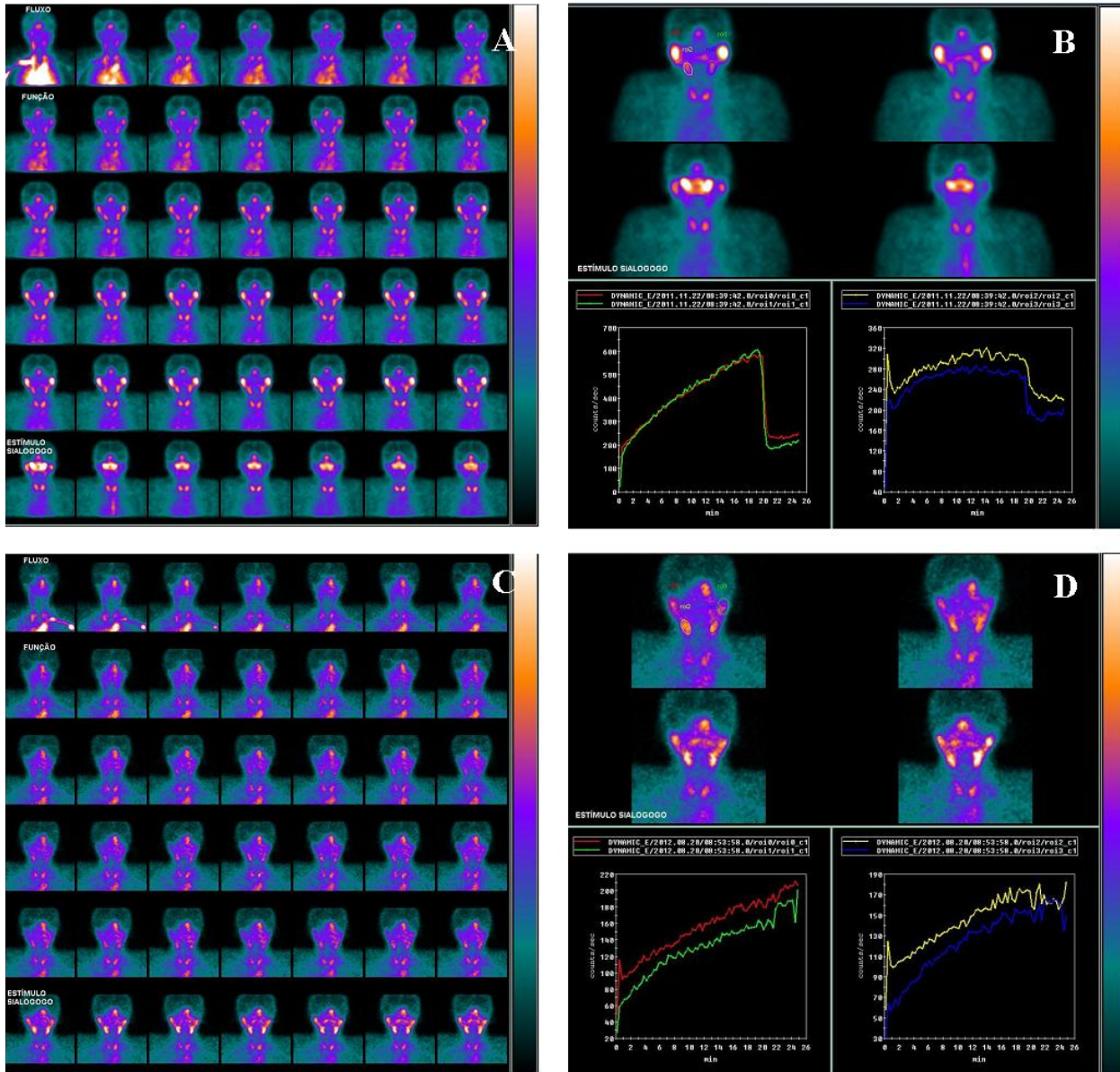
A função e excreção das glândulas parótidas e submandibulares foram avaliadas em 10 pacientes, num total de 40 glândulas salivares maiores. Na avaliação da função das glândulas parótidas, direita e esquerda, verificou-se que houve elevação significativa dos escores (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ). As parótidas apresentavam inicialmente um padrão normal de função e após a radioterapia a disfunção tornou-se moderada. As glândulas submandibulares direitas passaram de função normal, observada no início do tratamento, para uma disfunção leve (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ). Um comportamento semelhante fora observado nas glândulas submandibulares esquerdas, porém apenas uma tendência à significância estatística (Wilcoxon;  $p < 0,10$ ) (Tabela 2). Em relação à excreção, houve uma tendência à redução pelas glândulas (Wilcoxon;  $p < 0,10$ ), sendo que apenas a glândula submandibular esquerda apresentou redução estatisticamente significativa de sua excreção (Wilcoxon;  $p < 0,05$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Estatísticas descritivas de função e excreção das glândulas parótidas e submandibulares direitas e esquerdas no início e final do tratamento radioterápico. P-valor obtido a partir do teste de Wilcoxon.

			n	Mediana	Mínimo	Máximo	1º Quartil	3º Quartil	p*
<b>Função</b>	Parótida Direita	Inicial	10	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	<b>0,018</b>
		Final	10	3,0	1,0	4,0	2,0	4,0	
	Parótida Esquerda	Inicial	10	1,0	1,0	4,0	1,0	3,0	<b>0,043</b>
		Final	10	3,5	1,0	4,0	2,0	4,0	
	Submandibular Direita	Inicial	10	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	<b>0,018</b>
		Final	10	2,0	1,0	4,0	1,0	4,0	
	Submandibular Esquerda	Inicial	10	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	0,075
		Final	10	2,0	1,0	4,0	1,0	3,0	
<b>Excreção</b>	Parótida Direita	Inicial	10	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	0,068
		Final	10	1,5	1,0	2,0	1,0	2,0	
	Parótida Esquerda	Inicial	10	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	0,109
		Final	10	1,5	1,0	2,0	1,0	2,0	
	Submandibular Direita	Inicial	10	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	0,068
		Final	10	1,5	1,0	2,0	1,0	2,0	
	Submandibular Esquerda	Inicial	10	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	<b>0,043</b>
		Final	10	1,5	1,0	2,0	1,0	2,0	

\* Valores em negrito indicam significância estatística de  $p < 0,05$

Na **Figura 9**, a seguir, vê-se apresentação de resultados de exames de cintilografia.





Ao avaliar o fluxo de excreção salivar, efetivamente foi confirmada a redução da média de excreção total, sendo que inicialmente os valores observados eram de 2,86+2,00 ml e ao final do tratamento, a média reduziu para 0,36+0,67 ml de saliva (teste t;  $p < 0,05$ ) (Tabela 3).

Tabela 3 – Estatísticas descritivas de fluxo de excreção total de saliva no início e final do tratamento radioterápico. P-valor obtido a partir do teste de t para amostras dependentes.

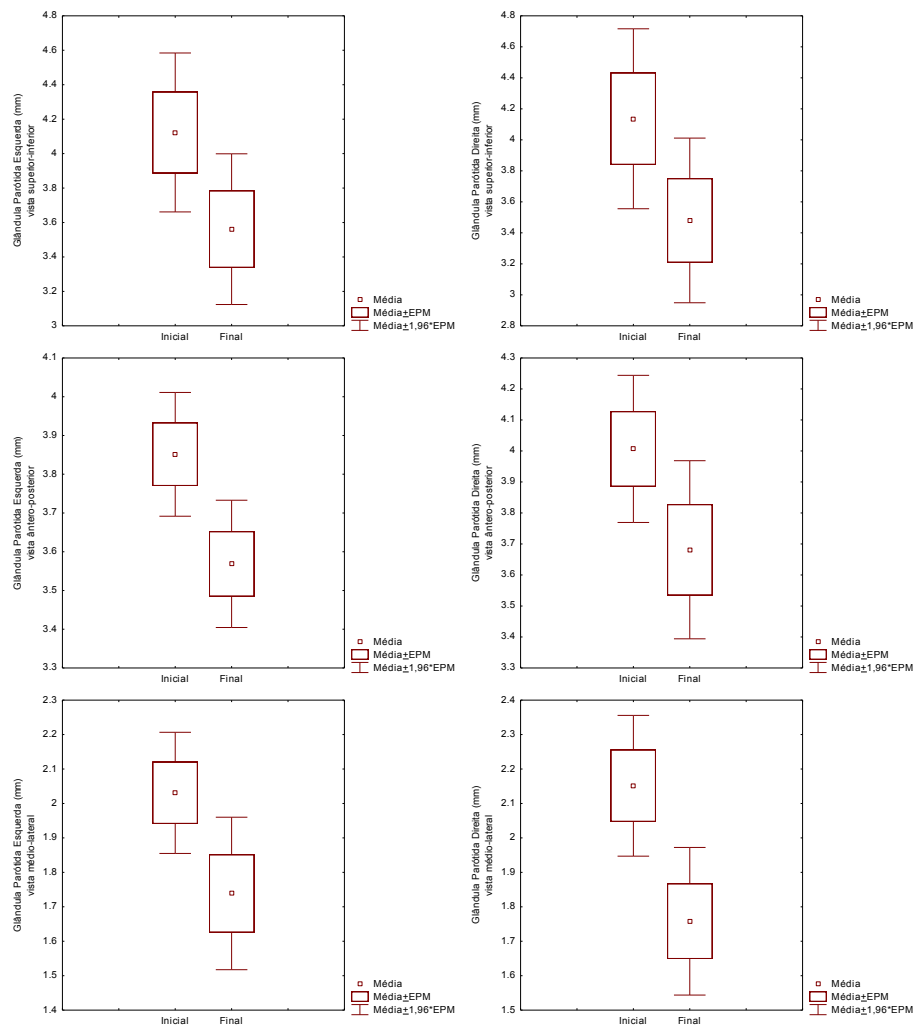
		N	Média	Desvio Padrão	T	p*
Fluxo (mL)	Inicial	16	2,86	2,00	5,475	<b>0,000</b>
	Final	16	0,36	0,67		

\* Valores em negrito indicam significância estatística de  $p < 0,05$

## 6.6 AVALIAÇÃO DAS DIMENSÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Foram avaliadas, por meio de TC, as alterações de dimensão das glândulas salivares maiores em pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, durante o período de julho de 2011 a setembro de 2013, antes e depois da radioterapia. Ao avaliar as dimensões das glândulas salivares por meio de tomografia, foi possível verificar que, em comparação ao período inicial, houve redução significativa das médias das glândulas parótidas direitas e esquerdas após o término do tratamento radioterápico, tanto na vista superior-inferior, como na ântero-posterior e médio-lateral (Figura 10; Tabela 4). Em relação às glândulas submandibulares, foi possível verificar que apenas a glândula submandibular direita, em vista médio-lateral, apresentou diminuição significativa de suas medidas ao final do tratamento (teste t;  $p < 0,05$ ). As demais glândulas

submandibulares não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os períodos de avaliação (teste t;  $p > 0,05$ ) (Figura 11, Tabela 5).



**Figura 10** – Médias, erros padrão e intervalos de confiança de dimensões das glândulas parótidas (GP) no início e final do tratamento radioterápico. A) GP esquerda em vista superior-inferior; B) GP direita em vista superior-inferior; C) GP esquerda em vista ântero-posterior; D) GP direita em vista ântero-posterior; E) GP esquerda em vista médio-lateral; F) GP esquerda em vista médio-lateral.

Tabela 4 – Estatísticas descritivas de dimensões das glândulas parótidas direitas e esquerdas no início e final do tratamento radioterápico. P-valor obtido a partir do teste de t para amostras dependentes.

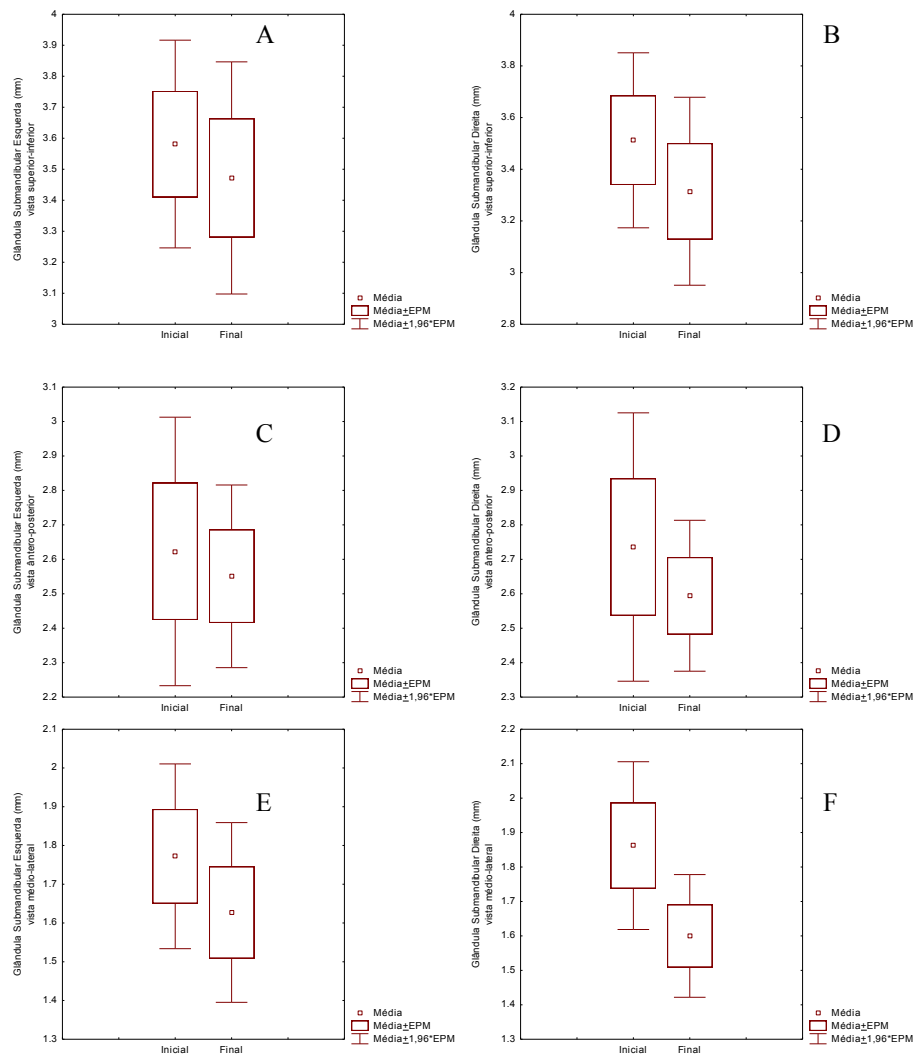
			n	Média	Desvio Padrão	T	p*
<b>Superior</b>	Parótida Direita	Inicial	14	4,14	1,11	2,076	<b>0,058</b>
		Final	14	3,48	1,01		
<b>Inferior</b>	Parótida Esquerda	Inicial	14	4,12	0,88	2,236	<b>0,043</b>
		Final	14	3,56	0,84		
<b>Ântero- posterior</b>	Parótida Direita	Inicial	14	4,01	0,47	2,442	<b>0,028</b>
		Final	14	3,68	0,57		
	Parótida Esquerda	Inicial	14	3,85	0,32	2,973	<b>0,010</b>
		Final	14	3,57	0,32		
<b>Médio- Lateral</b>	Parótida Direita	Inicial	14	2,15	0,40	4,463	<b>0,000</b>
		Final	14	1,76	0,42		
	Parótida Esquerda	Inicial	14	2,03	0,35	2,765	<b>0,015</b>
		Final	14	1,74	0,44		

\* Valores em negrito indicam significância estatística de  $p < 0,05$

**Tabela 5** – Estatísticas descritivas de dimensões das glândulas submandibulares direitas e esquerdas no início e final do tratamento radioterápico. P-valor obtido a partir do teste de t para amostras dependentes.

			N	Média	Desvio Padrão	t	p*
<b>Superior</b>	Submandibular Direita	Inicial	14	3,51	0,65	0,995	0,338
		Final	14	3,32	0,69		
<b>Inferior</b>	Submandibular Esquerda	Inicial	14	3,58	0,64	0,446	0,663
		Final	14	3,47	0,71		
<b>Ântero- posterior</b>	Submandibular Direita	Inicial	14	2,74	0,74	0,741	0,472
		Final	14	2,59	0,42		
<b>Médio- Lateral</b>	Submandibular Esquerda	Inicial	14	2,62	0,74	0,420	0,681
		Final	14	2,55	0,51		
<b>Médio- Lateral</b>	Submandibular Direita	Inicial	14	1,86	0,47	2,625	<b>0,021</b>
		Final	14	1,60	0,34		
<b>Médio- Lateral</b>	Submandibular Esquerda	Inicial	14	1,77	0,45	1,527	0,151
		Final	14	1,63	0,44		

\* Valores em negrito indicam significância estatística de  $p < 0,05$



**Figura 11** – Médias, erros padrão e intervalos de confiança de dimensões das glândulas submandibulares (GS) no início e final do tratamento radioterápico. A) GS esquerda em vista superior-inferior; B) GS direita em vista superior-inferior; C) GS esquerda em vista ântero-posterior; D) GS direita em vista ântero-posterior; E) GS esquerda em vista médio-lateral; F) GS esquerda em vista médio-lateral.

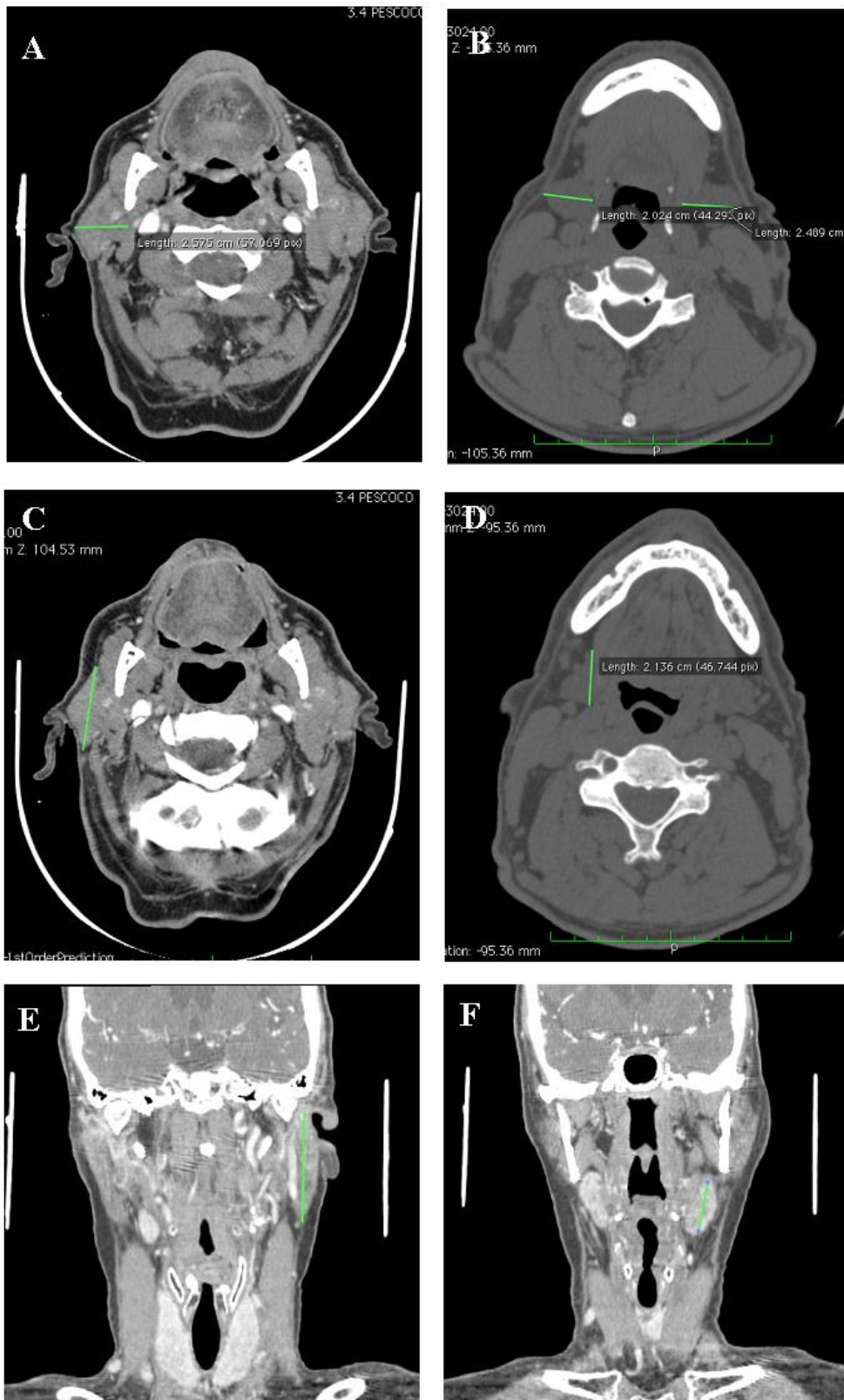


Figura 12 – Aspectos tomográficos

## **7. DISCUSSÃO**

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1 FUNÇÃO E EXCREÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares maiores de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço após a radioterapia mostraram-se alterações estatisticamente significativas. Nas glândulas parótidas verificou-se uma elevação significativa dos escores, na análise da função. Ambas as parótidas apresentavam inicialmente um padrão considerado como função normal, e após o tratamento radioterápico havia uma disfunção moderada. As glândulas submandibulares passaram de função normal, observada no início do tratamento, para uma disfunção leve. Em relação à excreção, verificou-se uma tendência à redução. O volume das glândulas salivares foi reduzido significativamente após a radioterapia. Da mesma forma, houve redução do volume do fluxo salivar e uma substancial piora nos escores de qualidade de vida, após a radioterapia.

Esses dados corroboram trabalhos anteriores que mostram a deterioração das glândulas salivares após a radioterapia conformacional na região (Lee *et al.*, 2002; Moller *et al.*, 2004; Chambers *et al.*, 2004; Roesink *et al.*, 2004; Chandu *et al.*, 2005; Dirix *et al.*, 2006; Dirix *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2009; Davies *et al.*, 2010; Deasy *et al.*, 2010; Jiménez-Heffernan *et al.*, 2010; Rogers *et al.*, 2010; Teshima *et al.*, 2010; Cheng *et al.*, 2011). Na totalidade dos casos, após radioterapia, há déficit na função das glândulas salivares maiores. Evidentemente, há comprometimento das glândulas salivares menores. A disfunção glandular e a conseqüente redução da produção da saliva, com alterações na sua composição, características físicas e auditáveis, podem ser traduzidas de forma subjetiva, pela xerostomia. A xerostomia, a sensação subjetiva de boca seca, é um dos dos principais fatores negativos para qualidade de vida (Rogers *et al.*, 2007).



## 7.2 XEROSTOMIA POR MEIO DE QUESTIONÁRIO

A xerostomia é um sintoma que precisa ser relatado pelo paciente e pode ser facilmente apreciado pela equipe odontológica. No entanto, em ocupadíssimos ambulatórios de neoplasias de cabeça e pescoço pode ser difícil de identificar rapidamente quais os pacientes têm uma boca seca. Também pode ser difícil para a equipe multidisciplinar do ambulatório identificar o quanto isso é um problema para eles, ou seja, como a xerostomia impacta no cotidiano. A xerostomia, bem como outras preocupações de caráter mais subjetivo, pode passar despercebida (Rogers *et al.*, 2010).

Essa é a parcela significativa da participação dos dentistas na equipe multidisciplinar para o tratamento do câncer. Assim, o objetivo desse estudo foi analisar prospectivamente as glândulas salivares maiores após a radioterapia. Os parâmetros salivares, como fluxo, excreção, função e volume foram analisados por meio de coleta salivar, cintilografia e tomografia computadorizada. Esses parâmetros nos mostram dados quantitativos, auditáveis, do impacto da radioterapia e a possível hipossalivação. A consequente xerostomia, comprovada ou não pelos parâmetros de medição, foi avaliada por meio de questionário relacionado à qualidade de vida.

O preparo odontológico do paciente antes da radioterapia configura-se como a garantia dos princípios éticos de não maledicência e de prestação do bem. Também se fundamenta na literatura que tem evidências que a eliminação ou estabilização das infecções bucais é o principal procedimento no manejo dos pacientes oncológicos pelos dentistas (Jham *et al.*, 2008, Brennan *et al.*, 2010).

Estudos que abordam esse aspecto mostram que entre 68 e 97% dos pacientes necessitam de tratamento odontológico imediato (Jham *et al.*, 2008). As condições bucais dos pacientes nesse estudo não diferiram do apresentado em estudos anteriores. O

principal procedimento realizado foram as extrações (total de 11) como descrito no trabalho de Jham *et al.* (2008). Embora haja controvérsias sobre a efetividade da realização das extrações antes da radioterapia, esse procedimento é utilizado na tentativa de minimizar o risco de osteorradionecrose nesses pacientes (Koga *et al.*, 2008).

A despeito do enorme esforço, várias limitações para o nosso estudo devem ser observadas. Em *primeiro* lugar, este foi um estudo prospectivo, no qual foram incluídos todos os pacientes que procuravam o Serviço de Odontologia para preparo antes da radioterapia. Como a amostra foi de conveniência não se pode excluir a possibilidade de algum viés de seleção, apesar de que todos os pacientes solicitados concordaram em participar e preencheram o consentimento livre e esclarecido. No entanto, muitos não retornaram, não fizeram todos os exames solicitados, enfim, numa amostra de conveniência, construímos a amostra possível, não a ideal. Como houve esse problema de amostragem não nos foi possível fazer associações entre os parâmetros salivares observados qualitativa ou quantitativamente.

Em *segundo* lugar, nós não comparamos os resultados com a idade e/ou sexo do grupo de pacientes com câncer com um grupo controle, de não portadores de câncer de cabeça e pescoço. A não observância desse critério implica num viés que é a presença de xerostomia entre idosos. No entanto, as significativas alterações encontradas nesse trabalho, estão inevitavelmente ligadas à RT. Em *terceiro* lugar, não se correlacionou a subjetiva pontuação de sintomas, relatada pelo paciente, com medidas objetivas da função salivar, tais como medições de fluxo, cintilografia e tomografia computadorizada, que teriam investigar melhor a relação entre a falta ou diminuição de produção de saliva e a sensação subjetiva de xerostomia. Embora, deve notar-se que, muitas vezes apenas é encontrada uma correlação limitada entre o fluxo salivar e sintomas da xerostomia. Em *quarto* lugar, o QX que foi utilizado no presente estudo foi considerado muito simples, de

modo que todos os pacientes poderiam responder sem nos preocuparmos com o fato de serem, na maioria, iletrados. Este questionário já foi utilizado e validado por outros autores (Marucci *et al.*, 2011). Existe também uma versão semelhante validade em português de Portugal, mas não há uma versão brasileira. Nesse questionário, mais do que mensurar a xerostomia, as perguntas se destinam a desenhar um perfil do impacto da xerostomia na qualidade de vida. As perguntas buscam a definição de quanto a rotina do paciente é afetada, uma rotina básica, de necessidades básicas, como mastigar, engolir, falar. No entanto, é certamente aconselhável contratar um questionário validado em estudos futuros, para permitir a comparação entre os estudos.

Especificamente com relação à dos dados obtidos nas quatro análises efetuadas, nesse estudo não foi possível estabelecer associações. No entanto, como foram usados tipos diferentes de mensuração pode-se inferir qual o papel de cada uma das análises e como elas podem ser incorporadas na clínica odontológica, no manejo desses pacientes.

Na literatura é recorrente a citação da ausência de um método padronizado para a avaliação das glândulas salivares. Vários métodos de avaliação morfológica (tomografia computadorizada) e métodos de avaliação funcional (sialometria, cintilografia) podem ser usados, separadamente ou em conjunto, para uma avaliação precisa da glândula salivar pós-radioterapia. Nesse trabalho a opção pela tomografia computadorizada foi circunstancial, já que é realizada rotineiramente para a execução da RT. A avaliação volumétrica do fluxo salivar propiciou valores auditáveis que poderiam ser comparados com os dados de exames mais complexos. Isso não foi possível diante dos problemas de acesso dos pacientes e da irregularidade no comparecimento e na adesão aos vários métodos de exames. A cintilografia foi escolhida por ser um método menos invasivo do que a sialografia. Mas o método que mais reflete a situação do paciente é a aplicação do

questionário. Hoje há evidências que o relato do paciente é mais confiável do que os vários exames de maior complexidade, os pertencentes à tecnologia dura, por exemplo.

A *secura* bucal é uma doença complexa, expressa como uma deficiência fisiológica com ou sem disfunção percebida. Clinicamente, a *secura* da boca pode variar de uma leve redução do fluxo salivar e inconveniência passageira, a grave comprometimento da saúde bucal e concomitante mal-estar psicológico. A disfunção salivar foi principalmente relacionada com um decréscimo na taxa de fluxo salivar, mas a composição da saliva ganhou mais atenção na compreensão da complexidade da doença (Löfgren *et al.*, 2012). O método clínico mais defendido para o diagnóstico de disfunção da glândula salivar, para quantificar as taxas de fluxo de saliva não estimuladas e estimuladas é a sialometria. O valor de corte para a taxa de fluxo de saliva é  $\leq 0,1$  ml/min e  $\leq 0,7$  ml/min, para saliva não estimulada e estimulada, respectivamente. Tentativas têm sido feitas para correlacionar a *secura* percebida da boca com o fluxo salivar, com resultados variados. No entanto, quando os pacientes descrevem o seu conforto/níveis de desconforto oral, surgem uma fraca ou nenhuma correlação entre as medidas de fluxo salivar e própria descrição subjetiva. Os sintomas de boca seca, muitas vezes ocorrem quando a taxa de fluxo salivar é reduzida em cerca de 50%, mas também pode ser experimentado dentro do que é considerado como o intervalo normal de taxa de fluxo salivar. Esse quadro foi encontrado nesse estudo, no qual um paciente com queixas severas de xerostomia não apresentou uma alteração significativa nas glândulas salivares maiores. A menos que a boca esteja quase seca, sem informação de base individual adequada, é quase impossível de determinar se o nível de fluxo salivar do paciente é, de verdade, "normal". Uma vez que existe uma grande variabilidade no fluxo salivar individual e uma ampla gama de vazão, a avaliação precisa da disfunção salivar pode ser difícil. Com isso em mente, pode-se argumentar se as medições das taxas de fluxo salivar podem ser usadas

como uma ferramenta de diagnóstico de discriminador. Também cabe considerar os critérios usados para a escolha dos métodos de mensuração, já que não apresentam padrões de estandarização.

### 7.3. DIMENSÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Ghezzi *et al.*, em 2000, estudaram a variação das taxas de fluxo de parótida e submandibular em uma população saudável de adultos com mais de um período de seis horas. As respostas a perguntas padronizadas foram comparadas com as medições objetivas das glândulas salivares, a fim de identificar questões que com um elevado grau de fiabilidade predizem a disfunção verdadeira das glândulas salivares. Os resultados mostraram que as perguntas com foco em secreção bucal percebida pelo paciente, associadas com comer, foram altamente indicativas de desempenho salivar. As queixas mais comumente ouvidas como secreção bucal percebida pelo paciente durante a noite e o dia não tiveram correlação significativa com a redução da taxa de fluxo salivar (Löfgren *et al.*, 2012).

Em termos gerais, há cinco categorias de formas de mensuração objetiva das glândulas: 1) testes de secreção, incluindo sialometria e sialoquímica; 2) Testes de mucosas/superfície, incluindo secreção da mucosa; 3) testes funcionais, incluindo testes de dissoluções de doces ou bolachas; 4) morfologia glandular, incluindo cintilografia ou sialografia e 5) questionários e/ou entrevistas. Alguns estudos usaram uma combinação de testes para avaliar a hipofunção da glândula salivar (Lee *et al.*, 2002; Lopez-Jornet *et al.*, 2006; Navazesh *et al.*, 1992) assim como no nosso trabalho.

A tomografia computadorizada tem sido amplamente utilizada na cabeça e imagem pescoço. No entanto, há poucas informações sobre a aplicação da TC na avaliação da

glândula salivar pós- radioterapia. A TC tem provado ser um método de imagem eficaz na avaliação de glândulas salivares, com quase 100 % de sensibilidade na detecção de lesões de glândulas salivares (Scully, 2009). Também para verificar as alterações volumétricas das glândulas a TC é adequada. Como a TC faz parte do protocolo de radioterapia pode ser usada como instrumento auxiliar da avaliação das glândulas, pós- radioterapia. Nossos resultados confirmam que há uma redução estatisticamente significativa nas glândulas salivares maiores, pós- radioterapia. O que a redução reflete na clínica é uma pergunta em aberto.

Depois de avaliar a qualidade dos estudos obtidos, pode-se concluir que a evidência da eficácia dos métodos clínicos para avaliar a secura bucal é escassa. O fato de que não existe consenso global sobre a terminologia de secura da boca, embora muitos autores distinguem entre a xerostomia, denotando a sensação subjetiva, e hipossalivação, indicando diminuição do fluxo salivar, cria um problema para a investigação, para o diagnóstico e para a instituição da terapia.

Quanto à investigação, o problema é ilustrado quando do uso do Medical Subject Headings (MeSH). MeSH é usado como enciclopédia de vocabulários para indexação de artigos para PubMed. A base de dados MeSH define xerostomia como diminuição do fluxo salivar, o que é incorreto. A sensação de secura da boca pode ocorrer em indivíduos com fluxo salivar normal. Niderfors, em 2000, propôs dividir o termo "hipofunção da glândula salivar" em três entidades diferentes: xerostomia, denotando o sentimento subjetivo; hipossalivação, denotando o fluxo salivar diminuído, e composição alterada da saliva. Esta classificação aceita que a xerostomia pode existir sem sinais da hipossalivação, que hipossalivação que pode ser uma condição assintomática e que alteração na composição salivar pode existir, mesmo se a taxa de secreção de saliva, não está afetada e não há

sintomas subjetivos. Para o autor, estas três entidades são inter-relacionados e podem influenciar um ao outro em diferentes maneiras (Nederfors, 2000).

Embora interrelacionadas, a xerostomia como sintoma parece se sobrepôr ao refletir a condição sentida pelo paciente. Para a escolha do questionário de xerostomia foram considerados os seguintes aspectos: os objetivos da mensuração, os tipos de questionários disponíveis, e a forma de administração. A escolha do questionário usado por Marucci *et al.* (2011) levou em conta, o perfil do paciente portador de câncer de cabeça e pescoço, a simplicidade e a possibilidade de relacionar com a qualidade de vida, mais do que uma mensuração direta de presença ou ausência de xerostomia.

A medição baseada no relato do paciente, que na literatura é chamado de Patient Related Outcome ou PRO, é qualquer aspecto do estado de saúde de um paciente que vem diretamente do paciente (e, sem a interpretação das respostas do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa). Em ensaios clínicos, um instrumento PRO pode ser utilizado para medir o impacto de uma intervenção sobre um ou mais aspectos do estado de saúde dos pacientes, que variam a partir do puramente sintomático (sensação de secura da boca), de conceitos mais complexos (por exemplo, a capacidade de realizar as atividades da vida diária), a conceitos extremamente complexos, tais como qualidade de vida, que é amplamente entendida como um conceito multidimensional, com componentes físicos, psicológicos e social (Lipscomb et al, 2007).

Como todo método, a avaliação baseada no relato do paciente tem limitações, assim como qualquer questionário usado. As fontes de viés mais comuns incluem a falta de randomização, não serem estudos cegos e ausência de dados. Particularmente o quesito desejabilidade social tem um grande impacto, isso sem contar a validação semântica, que nem sempre ocorre. Independentemente das limitações, esse trabalho mostra que, diante da complexidade do atendimento ao paciente portador de câncer de

cabeça e pescoço, nas várias fases do tratamento e no seu acompanhamento, é imprescindível que se aponte medidas simples de avaliação das condições dos pacientes. Assim, o questionário de xerostomia, como uma forma de *Patient related outcome*, como demonstrado nesse estudo, é recomendado para incorporação na rotina do atendimento odontológico ao paciente portador de neoplasias na região da cabeça e pescoço (Lipscomb et al, 2007).

Cânceres de cabeça e pescoço (CCP) são responsáveis por apenas 4% dos casos de câncer nos EUA, no entanto, a doença e seu tratamento tem um impacto desproporcional sobre todos os aspectos da qualidade de vida do paciente. A qualidade de vida (QV) é um conceito multidimensional da avaliação subjetiva do indivíduo sobre o impacto de uma doença ou o seu tratamento em seu bem estar físico, psicológico, social, e funcionamento somático (Rogers *et al.*, 2007; Murphy *et al.*, 2007). Os pacientes podem apresentar alterações físicas significativas e persistentes (radionecrose, mucosite, perda do paladar e disfagia). Os pacientes podem ter alterações psicossociais e problemas funcionais (dor, dificuldade em engolir, insuficiência vocal e mau estado dental). Como consequência podem ter depressão, desfiguração, isolamento social, e inadaptação ao trabalho (Ojo *et al.*, 2012).

A avaliação da QV em CCP é essencial não só para a avaliação de opções de tratamento, mas também com o desenvolvimento dos serviços de reabilitação e materiais de educação do paciente. Apesar disso, há uma falta de compreensão do verdadeiro significado clínico da QV em CCP e a melhor forma de interpretar e aplicar os resultados de pesquisas na prática clínica. Este problema tem sido alimentado pela falta de ensaios clínicos randomizados em CCP que prospectivamente avaliam qualidade de vida. O uso de medidas às vezes inadequadas, e a falta de uma medida padrão-ouro para facilitar comparações entre os estudos são outros pontos a considerar. Somando-se ao problema,



os pesquisadores muitas vezes combinam medidas de qualidade de vida em seus estudos sem entender como eles se complementam ou entram em conflito uns com os outros (Ojo *et al.*, 2012).

Segundo o Comitê Consultivo Científico do Medical Outcomes Trust (SAC- MOT) para o desenvolvimento e validação de resultados de saúde baseada em questionários (Lohr, 2002) o instrumento ou método deve prover uma resposta confiável, válida e com capacidade de demonstrar mudanças ao longo do tempo (Lohr, 2002; Efficace *et al.*, 2003; Ojo *et al.*, 2012). Por essas características, esse trabalho reforça a recomendação do uso de questionário específico de xerostomia, como o usado nesse trabalho.

Em sua revisão, os autores estudaram os principais instrumentos usados para avaliar xerostomia, mucosite e deglutição. Os autores avaliaram 19 instrumentos projetados para avaliar física (disfagia, hábitos alimentares, função oral, aparência orofacial, prótese de satisfação, dor, mucosite, xerostomia, boca e dor de garganta, fadiga, sono e comunicação) e questões psicossociais experimentadas por pacientes de CCP. Os instrumentos mais frequentemente utilizados e testados foram o MD *Anderson Disfagia Inventory*, o questionário de xerostomia, e o *Health Oral Impact Profile*. Para alguns desses instrumentos faltaram análise, responsividade, evidência de validade entre outras limitações (Ojo *et al.*, 2012).

Essa dificuldade foi sentida na escolha do questionário usado nesse trabalho. No entanto, o principal estímulo foi escolher um questionário curto e fácil, que não dispensasse muito tempo para ser executado. Isso porque os pacientes têm muita dificuldade na locomoção, no comparecimento às consultas odontológicas, na compreensão (muitos são iletrados), e na própria disposição para responder a quaisquer questionamentos. Um ponto que deveria ser objeto de estudo é exatamente o impacto do perfil psicológico do paciente portador de câncer de cabeça e pescoço na sua trajetória de

tratamento. Em geral, os pacientes são ou foram etilistas crônicos e tabagistas severos. Como parte do quadro do etilismo existe o perfil manipulador do paciente, seu distanciamento familiar e um quadro de adoecimento extensivo à família, além da baixa aderência ao tratamento. O quanto esse perfil afeta as respostas é um ponto sem resposta (Petrić *et al.*, 2011).

Embora tenha havido um crescimento notável na avaliação da qualidade de vida em estudos sobre os tumores de cabeça e pescoço, ao longo das últimas duas décadas, as inconsistências nos elementos de desenho dos estudos e da falta de padrões de relatórios unificados que testam instrumentos de qualidade de vida, torna difícil reunir dados suficientes para auxiliar a tomada de decisão clínica. Um fator consistentemente diferente entre os estudos é o tipo do instrumento de QV, evidenciada pelas diferenças na frequência de uso de cada instrumento disponível por estudos clínicos. Considerando a falta de um instrumento padrão-ouro em qualquer categoria e o desenvolvimento contínuo de instrumentos de QV fica evidente a necessidade de mais investigação (Ojo *et al.*, 2012).

O questionário de xerostomia é uma ferramenta útil na avaliação da qualidade de vida de pacientes com xerostomia induzida por radiação. Alguns questionários foram validados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes xerostômicos pós-radioterapia, avaliando a facilidade ou dificuldade de diferentes atividades orais em sua vida diária. Semelhante a outros métodos de avaliação, existem limitações da utilização de questionários de avaliação da xerostomia. O método de avaliação é subjetivo e não fornece uma análise quantitativa da função das glândulas salivares e geralmente há uma fraca correlação entre o escore de xerostomia e fluxo salivar.

Nesse estudo, a função das glândulas salivares dos pacientes foi avaliada subjetivamente por meio de um questionário e objetivamente através da coleta do fluxo

salivar antes do início do tratamento e após o final da radioterapia. O questionário de xerostomia consistiu de nove questões que avaliam o conforto geral da cavidade oral ao realizar atividades como beber, mastigar, engolir, falar e até mesmo o quanto isso perturba o sono. O questionário usado foi adaptado com apenas pequenas alterações, do instrumento testado e validado por Amosson *et al.*, apud Marucci *et al.*, 2012. A toxicidade das glândulas salivares também foi avaliada através da escala do Radiation Therapy Oncology Group RTOG (Cox *et al.*, 1995; Marucci *et al.*, 2012)

Uma vez que não se encontra a validação em português brasileiro, não temos qualquer garantia de que as propriedades psicométricas das escalas originais se mantiveram. No entanto, podemos inferir que sua utilização permitiu quantificar aspectos da vida social e da saúde, que podem ser afetados pela xerostomia e permitem estratificar os doentes de acordo com o grau de disfunção apresentado. Esse aspecto é importante na gestão dos recursos de saúde porque permitem identificar indivíduos com maiores necessidades de cuidados e orientar a intervenção. De acordo com Barcelos *et al.* (2009), é necessária a adaptação da língua portuguesa de Portugal para a falada no Brasil, porque embora muito semelhantes, existem diferenças transculturais. Da Mata *et al.*, em 2012, traduziram e validaram o questionário chamado Inventário de Xerostomia. O inventário de xerostomia guarda uma grande semelhança com o questionário de xerostomia usado nesse trabalho (Marucci, 2012) e em ambos há cobertura dos aspectos experimentais e comportamentais sobre a xerostomia. A existência da versão em português é importante porque é a quinta língua mais falada no mundo, por cerca de 240mil pessoas.

A xerostomia é um sintoma relatado pelo paciente e facilmente apreciado pela equipe odontológica. Em ocupadíssimos ambulatórios médicos pode ser difícil identificar quais pacientes têm xerostomia. Também pode ser difícil identificar o quanto isso é um

problema para eles. A xerostomia, e outras preocupações subjetivas, pode passar despercebida pela equipe médica (Rogers *et al.*, 2010; Jensen *et al.*, 2010). Isto reforça o possível papel do cirurgião-dentista na avaliação do paciente com câncer de boca. Embora a xerostomia possa ser avaliada pelo cirurgião-dentista como membro da equipe multidisciplinar de atenção ao paciente oncológico, a atenção odontológica ainda está focada na eliminação, ou estabilização, das infecções bucais (Jham *et al.*, 2008; Brennan *et al.*, 2008). No presente o tratamento mais efetuado foi a exodontia, corroborando o trabalho de Jham *et al.*, 2008, embora haja controvérsias sobre a efetividade da realização das extrações antes da radioterapia (Koga *et al.*, 2008). Os resultados estão em consonância com a literatura e reforçam a necessidade de se investir na proteção das glândulas salivares maiores, seja por RTIM ou outro procedimento.

A cintilografia glândula salivar é usada na avaliação da função da glândula salivar, incluindo a mudança funcional pós-radioterapia, durante décadas. A cintilografia se fundamenta no uso das propriedades de radioisótopos, tais como  $^{99m}\text{Tc}$  para avaliação funcional de absorção e excreção. Verificou-se que o  $^{99m}\text{Tc}$  é prontamente agregado no epitélio ductal das glândulas salivares e excretado na saliva, o que permite a cintilografia glândula salivar de ser realizada e proporciona informação quantitativa sobre a função glandular. Para além da capacidade de invasão mínima, a cintilografia tem uma baixa dose de radiação, boa tolerância do paciente, sem interferência com a fisiologia normal das glândulas salivares e da disponibilidade imediata de  $^{99m}\text{Tc}$ , que a torna útil para estudos funcionais salivares. Embora os parâmetros ajudem na avaliação das diferentes funções das glândulas, há uma falta de padronização no uso de certos parâmetros na interpretação de cintilografias salivares. Apesar de cintilografia das glândulas salivares poder refletir a mudança funcional das glândulas salivares após a radioterapia, a sua resolução espacial é baixa e não é adequada para a avaliação de alterações morfológicas

das glândulas. Além disso, a cintilografia pode não ser suficientemente sensível para detectar pequenas mudanças na excreção da glândula salivar. Por essa razão esse estudo não recomenda a cintilografia como protocolo de avaliação de xerostomia.

A tomografia computadorizada tem sido amplamente utilizada na cabeça e imagem pescoço. No entanto, há poucas informações sobre a aplicação da TC na avaliação da glândula salivar pós- radioterapia. A CT tem provado ser um método de imagem eficaz na avaliação de glândulas salivares, com quase 100 % de sensibilidade na detecção de lesões de glândulas salivares (Scully, 2009). Também para verificar as alterações volumétricas das glândulas a TC é adequada. Como a TC faz parte do protocolo de radioterapia pode ser usada como instrumento auxiliar da avaliação das glândulas, pós- radioterapia. Nossos resultados confirmam que há uma redução estatisticamente significativa nas glândulas salivares maiores, pós-radioterapia. O que a redução reflete na clínica é uma pergunta em aberto.

Os resultados desse trabalho mostram que as glândulas salivares maiores sofrem alterações na função, na excreção e no volume após a radioterapia, de maneira estatisticamente significativa. Essas alterações são comprovadas clinicamente por meio de relatos dos pacientes e pela avaliação volumétrica do fluxo salivar. O que resulta dessas alterações é a sensação subjetiva de boca seca ou xerostomia, que é um dos principais indicadores de qualidade de vida nos pacientes submetidos à radioterapia. Assim, a principal dúvida que esse trabalho aponta é, do ponto de vista ético, por que não se estabelece o RTIM como procedimento padrão ao invés da radioterapia conformacional. Outro ponto que emerge desses resultados é a necessidade de se estabelecer critérios para a escolha dos exames auxiliares na avaliação da xerostomia, especialmente porque, para a equipe médica, nem sempre é possível avaliar a xerostomia. Também propomos que todo paciente seja analisado por meio do

questionário de xerostomia, antes e depois da radioterapia, em concordância com Davies *et al.*, em 2010, que publicaram algumas recomendações sobre hipofunção salivar ou boca seca:

1) Pacientes com câncer devem ser regularmente avaliados com respeito a hipofunção salivar – grau de recomendação D. Os estudos sugerem que há uma disparidade entre a presença de disfunção das glândulas salivares e os relatos de disfunção. Assim, todos os pacientes devem ser formalmente avaliados com respeito à disfunção salivar. Todos os pacientes devem ser perguntados sobre a presença de xerostomia, e os que responderem afirmativamente deverão ser perguntados sobre a concomitância de outros sintomas. Essa abordagem inicial pode ser realizada por quaisquer membros da equipe multiprofissional, enquanto que abordagens mais específicas devem ser de responsabilidade dos profissionais treinados em problemas bucais.

2) Mais pesquisa é necessária com respeito aos problemas da disfunção salivar provocada por radiação terapêutica – grau de recomendação D. A maioria das recomendações é baseada em estudos com baixa evidência científica..

#### 7.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho avaliou as glândulas salivares maiores de pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, durante o período de julho de 2011 a setembro de 2013, por meio de cintilografia e de tomografia computadorizada e, avaliou, por meio do questionário de xerostomia o impacto na qualidade de vida. As condições bucais dos pacientes apontavam necessidades prementes, foi prestada a eles assistência

odontológica antes, durante e após o tratamento radioterápico. Os resultados confirmam as publicações anteriores, evidenciando que há alterações significativas nas glândulas salivares, após a radioterapia. Os pacientes apresentaram alterações nas glândulas salivares maiores após a radioterapia conformacional e necessitam de acompanhamento multidisciplinar.

Esse trabalho mostrou que as glândulas salivares maiores de pacientes submetidos à radioterapia conformacional sofreram significativas alterações morfológicas, funcionais e de excreção que foram analisadas por meio de exames imaginológicos. No entanto, exames mais simples como a avaliação volumétrica do fluxo salivar e a aplicação de questionário podem ser suficientes para avaliação da disfunção salivar após radioterapia, trazendo também informações relevantes sobre a qualidade de vida do paciente. Esses exames podem fazer parte do protocolo de atenção odontológica ao paciente portador de câncer de cabeça e pescoço como estratégia de diminuição da morbidade associada ao tratamento oncológico.

## **8. CONCLUSÕES**



## 8. CONCLUSÕES

Este estudo avaliou as glândulas salivares maiores de pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, durante o período de julho de 2011 a setembro de 2013, por meio de cintilografia e de tomografia computadorizada e, avaliar a xerostomia, usando um questionário específico. Após a radioterapia observou-se que:

- As condições bucais dos pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON, são depauperadas, semelhantes ao descrito na literatura, apresentando demandas odontológicas específicas e necessitando de tratamento para preparo antes da radioterapia;
- A assistência odontológica a esses pacientes antes, durante e após o tratamento radioterápico, de acordo com o preconizado na literatura, pode minimizar os problemas decorrentes da radioterapia;
- Os escores de xerostomia relacionada a qualidade de vida, antes da radioterapia eram significativamente menores;
- O fluxo salivar (volumétrico) nos pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, depois da radioterapia, praticamente desapareceu;
- As dimensões das glândulas salivares maiores em pacientes submetidos à radioterapia conformacional no CACON-HUB, depois da radioterapia, foram significativamente reduzidas;
- Embora a cintilografia tenha sido útil na avaliação da função glandular esse estudo não a recomenda como protocolo para avaliar a xerostomia. Ao contrário,

propomos que todo paciente antes da radioterapia seja avaliado por meio de questionário de xerostomia para garantir a ele o tratamento necessário, sendo ou não acompanhada da respectiva comprovação por exames imaginológicos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERONGEN A.V.; VEERMAN EC. **Saliva--the defender of the oral cavity**. Oral Dis. 2002 Jan;8(1):12-22.

ANDREWS N; GRIFFITHS C. **Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1**. Aust Dent J. 2001 Jun;46(2):88-94.

ANG K.K.; GARDEN AS. **Radiotherapy for Head and Neck Cancers, Indications and Techniques**. Lippincott Williams & Wilkins, New York (2002)

ANJOS D.A.; ETCHEBEHERE E.C.; SANTOS A.O.; LIMA M.C.; RAMOS C.D.; PAULA R.B.; CAMARGO E.E. **Normal values of [99mTc]pertechnetate uptake and excretion fraction by major salivary glands**. Nucl Med Commun. 2006 Apr;27(4):395-403.

BARCELOS F, PATTO J.V.; PARENTE M; MEDEIROS D; SOUSA M; FIGUEIREDO R; MIGUEL C; TEIXEIRA A. **Applicability of sialometry and other instruments to evaluate xerostomia and xerophthalmia in a Sjögren's Syndrome outpatient clinic**. Acta Reumatol Port. 2009 Apr-Jun;34(2A):212-8.

BARNEY B.M.; LEE R.J.; HANDRAHAN D; WELSH K.T.; COOK J.T.; SAUSE W.T. **Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT)**. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 May 1;80(1):301-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.007.

BERGONIE J. **Sur quelques formes de reactions precoces apres des irradiations**.

Arch Elect Med. 1911;19:241–245.

BHIDE S.A.; MIAH A.B.; HARRINGTON K.J.; NEWBOLD K.L.; NUTTING C.M. **Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, prevention and treatment.** Clin Oncol (R Coll Radiol) 21(10):737-44 doi: 10.1016/j.clon.2009.09.002.

BILLINGS R.J.; PROSKIN H.M.; MOSS M.E. **Xerostomia and associated factors in a community-dwelling adult population.** Community Dent Oral Epidemiol. 1996 Oct;24(5):312-6.

BRENNAN M.T.; ELTING L.S.; SPIJKERVET F.K. **Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature.** Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):979-84. doi: 10.1007/s00520-010-0856-3.

CASTADOT P, LEE J.A.; GEETS X; GRÉGOIRE V. **Adaptive radiotherapy of head and neck cancer.** Semin Radiat Oncol. 2010 Apr;20(2):84-93. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.11.002

CAVALCANTI M.G.; RUPRECHT A; VANNIER M.W. **3D-CT vascular setting protocol using computer graphics for the evaluation of maxillofacial lesions.** Pesqui Odontol Bras. 2001 Jul-sep;15(3):229-36.

CAVALCANTI M.G; VANNIER M.W. **The role of three-dimensional spiral computed tomography in oral metastases.** Dentomaxillofac Radiol. 1998 jul;27(4):203-8.

CAVALCANTI M.G. **Tomografia Computadorizada: reconstruções em 2D e 3D.** In: Freitas A, Rosa E, Médicas A. Radiologia Odontológica.5 ed.São Paulo; 2000.p. 681-726.

CHAMBERS M.S.; GARDEN A.S.; KIES M.S.; MARTIN J.W. **Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management.** Head Neck. 2004 Sep;26(9):796-807.

CHANDU A, SUN K.C.; DE SILVA R.N.; SMITH A.C. **The assessment of quality of life in patients who have undergone surgery for oral cancer: a preliminary report.** J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov;63(11):1606-12.

CHAUSHU G; BERCOVICI M; DORI S; WALLER A; TAICHER S; KRONENBERG J; TALMI Y.P. **Salivary flow and its relation with oral symptoms in terminally ill patients.** Cancer. 2000 Mar 1;88(5):984-7.

CHENG S.C.; WU V.W.; KWONG D.L.; YING M.T. **Assessment of post-radiotherapy salivary glands.** Br J Radiol. 2011 May;84(1001):393-402. doi: 10.1259/bjr/66754762.

CHIKUI T; YUASA K; INAGAKI M; OHISHI M; SHIRASUNA K; KANDA S. **Tumor recurrence criteria for postoperative contrast-enhanced computed tomography after**

**surgical treatment of oral cancer and flap repair.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol Endod. 2000 sep;90(3):369-76.

COPPES R.P.; ZEILSTRA L.J.; KAMPINGA H.H.; KONINGS A.W. **Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists.** Br J Cancer. 2001 Sep 28;85(7):1055-63.

COX J.D.; STETZ J; PAJAK T.F. **Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341 – 1346.

DA MATA A.D.; DA SILVA MARQUES D.N.; FREITAS F.M.; DE ALMEIDA RATO AMARAL J.P.; TRINDADE R.T.; BARCELOS F.A.; VAZ PATTO J.M. **Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory.** Oral Dis. 2012 Apr;18(3):293-8. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01879.x. Epub 2011 Dec 12.

Davies A, Bagg J, Lavery D, Sweeney P, Filbet M, Newbold K, De Andrés J, Mercadante S. Salivary gland dysfunction ('dry mouth') in patients with cancer: a consensus statement. Eur J Cancer Care (Engl). 2010 Mar;19(2):172-7. doi: 10.1111/j.1365-2354.2009.01081.x.

DAVIES A.N.; BROADLEY K; BEIGHTON D. **Xerostomia in patients with advanced cancer.** J Pain Symptom Manage. 2001 Oct;22(4):820-5.

DEASY J.O.; MOISEENKO V; MARKS L; CHAO K.S.; NAM J; EISBRUCH A. **Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S58-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090.

DIRIX P; NUYTS S; VAN DEN BOGAERT W. **Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review.** Cancer. 2006 Dec 1;107(11):2525-34.

DIRIX P; NUYTS S; VANDER POORTEN V; DELAERE P; VAN DEN BOGAERT W. **The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer.** Support Care Cancer. 2008 Feb;16(2):171-9.

EDGAR W.M. **Saliva: its secretion, composition and functions.** Br Dent J. 1992 Apr 25;172(8):305-12.

EFFICACE F; BOTTOMLEY A; OSOBA D; GOTAY C; FLECHTNER H; D'HAESE S; ZURLO A. **Beyond the development of health-related quality-of-life (HRQOL) measures: a checklist for evaluating HRQOL outcomes in cancer clinical trials--does HRQOL evaluation in prostate cancer research inform clinical decision making?** J Clin Oncol. 2003 Sep 15;21(18):3502-11.

EISBRUCH A; KIM H.M.; TERRELL J.E.; MARSH L.H.; DAWSON L.A.; SHIP J.A. **Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 1;50(3):695-704.



EPSTEIN J.B.; EMERTON S.; LE N.D.; STEVENSON-MOORE P. **A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy.** Oral Oncol. 1999 Mar;35(2):132-7.

FOX P.C. **Saliva composition and its importance in dental health.** Compend Suppl. 1989;(13):S457-60.

FRANZÉN L; FUNEGÅRD U; ERICSON T; HENRIKSSON R. **Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort.** Eur J Cancer. 1992;28(2-3):457-62.

FREDERIKSEN N. **Técnicas radiográficas especializadas.**In: Goaz P, White S. Radiologia Oral Principios e interpretación. 3 ed. Madri: Mosby; 1995.p.278-83.

GHEZZI E.M.; LANGE L.A.; SHIP J.A. **Determination of variation of stimulated salivary flow rates.** J Dent Res. 2000 Nov;79(11):1874-8.

GLENNY A.M, *et al.* **CSROC Expert Panel. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy.** Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12).

HANCOCK P.J.; EPSTEIN J.B.; SADLER G.R. **Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer.** J Can Dent Assoc. 2003 Oct;69(9):585-90.

HERMANN G.A.; VIVINO F.B.; SHNIER D.; KRUMM R.P.; MAYRIN V. **Diagnostic accuracy of salivary scintigraphic indices in xerostomic populations.** Clin Nucl Med. 1999 Mar;24(3):167-72.

HOUNSFIELD G.N. **Computerized transverse axial scanning( tomography).1. Description of system.** Br J Radiol. 1973 Dec;46(552):1016-22

INCA - Instituto Nacional do Câncer - <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>

JELLEMA A.P.; LANGENDIJK H.; BERGENHENEGOUWEN L.; VAN DER REIJDEN W.;LEEMANS R.; SMEELE L.; SLOTMAN B.J. **The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study.** Radiother Oncol. 2001 May;59(2):157-60.

JENSEN S.B.; PEDERSEN A.M.; VISSINK A.; ANDERSEN E.; BROWN C.G.; DAVIES A.N.; DUTILH J.; FULTON J.S.; JANKOVIC L.; LOPES N.N.; MELLO A.L.; MUNIZ L.V.; MURDOCH-KINCH C.A.; NAIR R.G.; Napeñas J.J.; NOGUEIRA-RODRIGUES A.; SAUNDERS D.; STIRLING B.; VON BÜLTZINGSLÖWEN I.; WEIKEL D.S.; ELTING L.S.; SPIJKERVET F.K.; BRENNAN M.T. **Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of**

**salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life.** Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1039-60. doi: 10.1007/s00520-010-0827-8.

JENSEN S.B.; PEDERSEN A.M.; VISSINK A.; ANDERSEN E.; BROWN C.G.; DAVIES A.N.; DUTILH J.; FULTON J.S.; JANKOVIC L.; LOPES N.N.; MELLO A.L.; MUNIZ L.V.; MURDOCH-KINCH C.A.; NAIR R.G.; NAPEÑAS J.J.; NOGUEIRA-RODRIGUES A.; SAUNDERS D.; STIRLING B.; VON BÜLTZINGSLÖWEN I.; WEIKEL D.S.; ELTING L.S, SPIJKERVET F.K.; BRENNAN M.T. **Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section; Oral Care Study Group; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact.** Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1061-79. doi: 10.1007/s00520-010-0837-6.

JHAM B.C.; REIS P.M.; MIRANDA E.L.; LOPES R.C.; CARVALHO A.L.; SCHEPER M.A, FREIRE A.R. **Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy.** Clin Oral Investig. 2008 Mar;12(1):19-24.

JIMÉNEZ-HEFFERNAN A.; GÓMEZ-MILLÁN J.; SÁNCHEZ DE MORA E.; DELGADO MORENO J.; DELGADO GIL M.M.; SALGADO C.; CONTRERAS PUERTAS P.; BERMÚDEZ MORALES M.C.; LÓPEZ J.; PAZ EXPÓSITO J. **[Quantitative salivary gland scintigraphy in head and neck cancer patients following radiotherapy].** Rev Esp Med Nucl. 2010 Jul-Aug;29(4):165-71. doi: 10.1016/j.remna.2010.02.012.

KOGA D.H.; SALVAJOLI J.V.; KOWALSKI L.P.; NISHIMOTO I.N.; ALVES F.A. **Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten-year experience of a single institution.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 May;105(5):e1-6.

KOHL G. **The evolution and state-of-the-art principles of multislice computed tomography.** Proc Am Thorac Soc. 2005;2:470-6.

KOHN W.G.; SHIP J.A.; ATKINSON J.C.; PATTON L.L.; FOX P.C. **Salivary gland <sup>99m</sup>Tc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates.** J Oral Pathol Med. 1992 Feb;21(2):70-4.

KONINGS A.W.; COPPES R.P.; VISSINK A. **On the mechanism of salivary gland radiosensitivity.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 15;62(4):1187-

LEE S.K.; LEE S.W.; CHUNG S.C.; KIM Y.K.; KHO H.S. **Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions in patients with dry mouth.** Arch Oral Biol. 2002 Sep;47(9):637-41.

LEEK H.;ALBERTSSON M. **Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients.** Micron. 2002;33(2):153-5.

LIPSCOMB J.; REEVE B.B.; CLAUSER S.B.; ABRAMS J.S.; BRUNER D.W.; BURKE L.B.,;DENICOFF A.M.; GANZ P.A.; GONDEK K.; MINASIAN L.M.; O'MARA A.M.;

REVICKI D.A.; ROCK E.P.; ROWLAND J.H.; SGAMBATI M.; TRIMBLE E.L. **Patient-reported outcomes assessment in cancer trials: taking stock, moving forward.** J Clin Oncol. 2007 Nov 10;25(32):5133-40.

LÖFGREN C.D.; WICKSTRÖM C.; SONESSON M.; LAGUNAS P.T.; CHRISTERSSON C. **A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function.** BMC Oral Health 2012, 12:29 doi:10.1186/1472-6831-12-29.

LOHR K.N. **Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria.** Qual Life Res 2002;11:193–205.

LÓPEZ-JORNET P.; CAMACHO-ALONSO F.; BERMEJO-FENOLL A. **A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test.** J Oral Pathol Med 2006, 35:244–248.

LU C.; CHELIKANI S.; CHEN Z.; PAPADEMETRIS X.; STAIB L.H.; DUNCAN J.S. **Integrated segmentation and nonrigid registration for application in prostate image-guided radiotherapy.** Med Image Comput Comput Assist Interv. 2010;13(Pt 1):53-60.

MAES A.; WELTENS C.; FLAMEN P.; LAMBIN P.; BOGAERTS R.; LIU X.; BAETENS J.; HERMANS R.; VAN DEN BOGAERT W. **Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy.** Radiother Oncol. 2002 May;63(2):203-11.

MARUCCI L.; MARZI S.; SPERDUTI I.; GIOVINAZZO G.; PINNARÒ P.; BENASSI M.; STRIGARI L. **Influence of intensity-modulated radiation therapy technique on xerostomia and related quality of life in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer.** Head Neck. 2011 Mar 11. doi: 10.1002/hed.21736.

MAYO C.; URIE M. **Eclipse IMRT. A Practical Treatment Planning Guide.** 2004.150p.

MEIROVITZ A.; MURDOCH-KINCH C.A.; SCHIPPER M.; PAN C.; EISBRUCH A. **Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1;66(2):445-53.

MÖLLER P.; PERRIER M.; OZSAHIN M.; MONNIER P. **A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004 Feb;97(2):173-89.

MÜNTER M.W.; HOFFNER S.; HOF H.; HERFARTH K.K.; HABERKORN U.; RUDAT V.; HUBER P.; DEBUS J.; KARGER C.P. **Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 1;67(3):651-9.

MURPHY B.A.; RIDNER S.; WELLS N.; DIETRICH M. **Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science.** Crit Rev Oncol Hematol 2007;62:251–67.

NAKAYAMA E.; YONETSU K.; YOSHIURA K.; ARAKI K.; KANDA S.; YOSHIDA K. **Diagnostic value of magnetic resonance imaging for malignant tumors in the oral and maxillofacial region.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996 Dec;82(6):691-7.

NAVAZESH M.; CHRISTENSEN C.; BRIGHTMAN V. **Clinical Criteria for the Diagnosis of Salivary Gland Hypofunction.** J Dent Res 1992, 7:1363–1369.

NAVAZESH M.; KUMAR S.K. **Xerostomia: prevalence, diagnosis, and management.** Compend Contin Educ Dent. 2009 Jul-Aug;30(6):326-8, 331-2; quiz 333-4.

NEDERFORS T.; ISAKSSON R.; MÖRNSTAD H.; DAHLÖF C. **Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population--relation to age, sex and pharmacotherapy.** Community Dent Oral Epidemiol. 1997 Jun;25(3):211-6.

NEDERFORS T. **Xerostomia and hyposalivation.** Adv Dent Res 2000, 14:48–56.

NGUYEN L.N.; ANG K.K. **Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens.** Lancet Oncol. 2002 Nov;3(11):693-701.

OJO B.; GENDEN E.M.; TENG M.S.; MILBURY K.; MISIUKIEWICZ K.J.; BADR H. **A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments.** Oral Oncol. 2012 Oct;48(10):923-37. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.025.

PETRIĆ D.; FRANCISKOVIĆ T.; JURETIĆ M.; SUKOVIĆ Z.; GRAOVAC M.; RACKI S.; RUZIĆ T.; BRITVIĆ D. **Defense mechanisms in alcohol dependent patients with oral and oropharyngeal cancer.** Coll Antropol. 2011 Sep;35(3):809-16.

REDDY S.P.; LEMAN C.R.; MARKS J.E.; EMAMI B. **Parotid-sparing irradiation for cancer of the oral cavity: maintenance of oral nutrition and body weight by preserving parotid function.** Am J Clin Oncol. 2001 Aug;24(4):341-6.

ROESINK J.; SCHIPPER M.; BUSSCHERS W.; *et al.* **A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: implications for future trials.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1006–1009.

ROESINK J.M.; MOERLAND M.A.; HOEKSTRA A. **Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: A prospective study of dose–volume response relationships.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58: 1451–1460.



ROGERS S.N.; AHAD S.A.; MURPHY A.P. **A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000–2005.** Oral Oncol 2007;43:843–68.

ROGERS S.N, JOHNSON I.A.; LOWE D. **Xerostomia after treatment for oral and oropharyngeal cancer using the University of Washington saliva domain and a Xerostomia-Related Quality-of-Life Scale.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 May 1;77(1):16-23.

Scully, C. Medical Problems in Dentistry. 6ed. Elsevier, Londres, 2010.

SHIP J.A.; PILLEMER S.R.; BAUM B.J. **Xerostomia and the geriatric patient.** J Am Geriatr Soc. 2002 Mar;50(3):535-43.

SMITH P.M. **Mechanisms of secretion by salivary glands.** In: Edgar WM, O'Mullane DM, eds. Saliva and Oral Health, 2nd edn. London: BDJ, 1996:9-25.

TAPLIN G.V.; DORE E.K.; JOHNSON D.E. **Suspensions of radioalbumin aggregate for photoscanning the liver, spleen, lungs, and other organs.** UCLA Rep. 1963 86: 1-39.

TENOVUO J. **Antimicrobial agents in saliva--protection for the whole body.** J Dent Res. 2002 Dec;81(12):807-9.

TESHIMA K.; MURAKAMI R.; TOMITAKA E.; NOMURA T.; TOYA R.; HIRAKI A.; NAKAYAMA H.; HIRAI T.; SHINOHARA M.; OYA N.; YAMASHITA Y. **Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production.** Jpn J Clin Oncol. 2010 Jan;40(1):42-6. doi: 10.1093/jjco/hyp113.

THELIN W.R.; BRENNAN M.T.; LOCKHART P.B.; SINGH M.L.; FOX P.C.; PAPAS A.S, BOUCHER R.C. **The oral mucosa as a therapeutic target for xerostomia.** Oral Dis. 2008 Nov;14(8):683-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01486.x.

TROTTI A.; COLEVAS A.D., SETSER A.; RUSCH V.; JAQUES D.; BUDACH V.; LANGER C.; MURPHY B.; CUMBERLIN R.; COLEMAN C.N.; RUBIN P. **CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.** Semin Radiat Oncol. 2003 Jul;13(3):176-81.

TROTTI A. **Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:1–12.

VALDÉS OLMOS R.A.; KEUS R.B.; TAKES R.P.; VAN TINTEREN H.; BARIS G.; HILGERS F.J.; HOEFNAGEL C.A.; BALM A.J. **Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands.** Cancer. 1994 Jun 15;73(12):2886-93.

VAN ACKER F.; FLAMEN P.; LAMBIN P.; MAES A.; KUTCHER G.J.; WELTENS C.; HERMANS R.; BAETENS J.; DUPONT P.; RIJNDERS A.; MAES A.; VAN DEN BOGAERT

W.; MORTELMANS L. **The utility of SPECT in determining the relationship between radiation dose and salivary gland dysfunction after radiotherapy.** Nucl Med Commun. 2001 Feb;22(2):225-31.

VISSINK A *et al.* **Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Nov 15;78(4):983-91.

VISSINK A.; JANSMA J.; SPIJKERVET F.K.; BURLAGE F.R.; COPPES R.P. **Oral sequelae of head and neck radiotherapy.** Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(3):199-212.

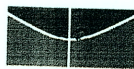
VOGL T.; BALZER J.; MACK M.; STEGER W. **Diagnóstico diferencial por imagem da cabeça e pescoço. Uma abordagem sistemática para avaliação radiológica da cabeça e pescoço e interpretação de casos difíceis.** 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.

WADA A.; UCHIDA N.; YOKOKAWA M.; YOSHIZAKO T.; KITAGAKI H. **Radiation-induced xerostomia: objective evaluation of salivary gland injury using MR sialography.** AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):53-8. doi: 10.3174/ajnr.A1322.

WANG Z.H.; YAN C.; ZHANG Z.Y.; ZHANG C.P.; HU H.S.; KIRWAN J.; MENDENHALL W.M. **Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study.** Laryngoscope. 2009 Oct;119(10):1966-74.

WIJERS O.B.; LEVENDAG P.C.; BRAAKSMA M.M.,;BOONZAAIJER M.; VISCH L.L.; SCHMITZ P.I. **Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors.** Head Neck. 2002 Aug;24(8):737-47

**ANEXOS**



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

## PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **095/11**

Título do Projeto: “Avaliação de Qualidade de vida em pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia conformacional e por IMRT”.

Pesquisadora Responsável: Susane D'arc Barcelos Britto Galli

Data de Entrada: 05/07/11

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **0095/11** com o título: “Avaliação de Qualidade de vida em pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia conformacional e por IMRT”, analisado na 6ª reunião Ordinária realizada no dia 23 de agosto de 2011.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 21 de setembro de 2011.

*Susane D'arc Barcelos Britto Galli*  
05/10/2011

Comitê de Ética em  
Pesquisa em Seres Humanos  
CEP-FS-UNB

Thiago Rocha da Cunha  
Vice - coordenador do CEP-FS/UnB



## QUESTIONÁRIO

## XEROSTOMIA

1 Como é, em geral, o conforto da sua boca?

- 1: Muito confortável
- 2: ligeira secura
- 3: ~~seca~~ secura moderada
- 4: secura significativas

2 Você sente sua boca seca ao comer?

- 1: Não
- 2: Leve
- 3: Moderado
- 4: grave

3 Você tem dificuldade para engolir algum alimento?

- 1: Não
- 2: Leve
- 3: Moderado
- 4: grave

4 Você precisa beber líquidos para engolir alimentos secos?

- 1: Não
- 2: Às vezes
- 3: Muitas vezes
- 4: Sempre

5 Com que frequência você precisa tomar goles de água durante o dia?

- 1: Menos de 1 vez / hora
- 2: 1 hora / hora
- 3: 2-3 vezes / hora
- 4: Mais de 3 vezes / hora

6 Você acha que a quantidade de saliva na sua boca é...

- 1: Pouca
- 2: Adequada
- 3: Demasiado

7 Você tem problemas com fala por causa da boca seca?

- 1: Não
- 2: Leve
- 3: Moderado
- 4: grave

8 A boca seca interfere com o seu sono?

- 1: Não
- 2: De vez em quando
- 3: Mais Frequentes

9 Seu paladar mudou?

- 1: Não
- 2: Brandamente
- 3: Moderadamente
- 4: Muito



