

ALINE LIMA DA SILVA DEBONI

**ALTERAÇÕES ORAIS TARDIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA E/OU QUIMIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

**Orientadora: Prof^a. Dra. Helena Regina Comodo
Segreto**

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Araujo Segreto

SÃO PAULO

2011

Lima da Silva Deboni, Aline

Alterações Orais Tardias em Pacientes Submetidos a Radioterapia e/ou Quimioterapia em Cabeça e Pescoço/ Aline Lima da Silva Deboni. -- São Paulo, 2011.

xi, 54f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Radiologia e Ciências Radiológicas.

Título em inglês: Long-term Oral Effects in Patients Submitted to Chemo-Radiotherapy for Head and Neck Cancer

1. Câncer de cabeça e pescoço. 2. Radioterapia 3. Quimioterapia 4. Complicações Orais 5. Efeitos Tardios.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Sergio Ajzen

Coordenador da Pós-graduação:

Prof. Dr. Giuseppe D'Ippolito

Aos meus pais, Jaime e Diná, pela ajuda de sempre, esforço, amor e compreensão, durante todos meus anos de vida e estudo.

Ao Marcello, meu companheiro, grande motivo da minha felicidade.

Às minhas queridas avós, família, amigos, sogros, cunhados(as), Lurdes e Júnior, pelo carinho e amor de sempre, e por fazerem parte da minha vida.

Aos verdadeiros orientadores, Prof. Roberto A. Segreto e Profa. Helena R. C. Segreto, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação, e por serem a maior razão do meu sucesso nesta etapa da minha vida.

Agradecimentos

À Prof^ª. Dra. Helena Regina Comodo Segreto, pelo carinho, amizade, orientação e exemplo de dedicação à pesquisa e ao ensino.

Ao Prof. Dr. Roberto Araujo Segreto, pelo acolhimento no Serviço, pela co-orientação e credibilidade no meu trabalho.

Ao Dr. Rodrigo Dias, pela amizade e colaboração na pesquisa, durante todas as etapas do trabalho.

Ao Prof. Dr. Onivaldo Cervantes, pela credibilidade e confiança na minha capacidade.

Aos colegas componentes das reuniões de Pós-Graduação, pela amizade e auxílios para a construção e finalização desta pesquisa.

À Priscilla Carvalho Addios e Fernanda Stabile Gonelli, pela amizade e generosidade.

Aos médicos residentes da Radioterapia do Hospital São Paulo, pelas orientações nos momentos requisitados.

Ao físico, Prof. Dr. Adelmo José Giordani e a todos os funcionários da Radioterapia do Hospital São Paulo, pelos auxílios e carinho sempre dedicados.

Aos funcionários do ambulatório da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP, pelos auxílios durante a coleta de dados.

À Dra. Nilza Nelly Fontana Lopes, pela amizade e estímulo para o meu crescimento profissional e científico.

À Dra. Siri Beier Jensen, pela colaboração científica tão importante na elaboração do artigo desta tese.

Ao Sr. Marcos Maeda pela execução dos testes estatísticos.

À Patrícia Bonomo, secretária da PG do Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP, pela atenção e amizade.

Aos pacientes da Radioterapia do Hospital São Paulo, motivo principal deste trabalho, e que prontamente colaboraram para este estudo.

Sumário

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos	v
Listas	vii
Resumo.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo.....	5
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3 MATERIAL E MÉTODO.....	16
3.1 Análise Estatística.....	19
4 RESULTADOS.....	21
5 DISCUSSÃO.....	28
6 CONCLUSÕES.....	33
7 ANEXOS.....	34
8 REFERÊNCIAS.....	46
Abstract	53
Bibliografia consultada	54

Lista de figuras

Figura 1	Subsítios da região de cabeça e pescoço.....	7
Figura 2	Cavidade oral e glândulas salivares.....	7
Figura 3	Faringe.....	8
Figura 4	Laringe.....	8
Figura 5	Freqüência das complicações orais tardias conforme o CTC versão 2.0 – RTOG/EORTC Esquema de graduação de morbidade tardia por radiação.....	22
Figura 6	Xerostomia avaliada segundo o sistema simplificado proposto por Eisbruch et al.(2003).....	24
Figura 7	Percepção do paciente para o efeito mais debilitante.....	26

Lista de tabelas

Quadro 1	Complicações orais tardias mais freqüentes da radioterapia.....	12
Tabela 1	Eventos avaliados do sistema CTC versão 2.0 - RTOG/EORTC – Anexo IV	17
Tabela 2	Características demográficas dos pacientes em estudo.....	20
Tabela 3	Características tumorais e do tratamento.....	21
Tabela 4	Complicações tardias segundo o CTC-RTOG/EORTC.....	22
Tabela 5	Características odontológicas.....	23
Tabela 6	Avaliação do fluxo salivar através da sialometria.....	24
Tabela 7	Análise da correlação entre a graduação das glândulas salivares (CTC-RTOG/EORTC) e a avaliação subjetiva e objetiva da xerostomia.....	25
Tabela 8	Correlação entre fluxo salivar e reação tardia em mucosa oral.....	25

Lista de abreviaturas e símbolos

%	Porcentagem
AHNCS	<i>American Head and Neck Society</i>
min	Minutos
mL	mililitros
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CEC	Carcinoma Espinocelular
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTEP	<i>Cancer Therapy Evaluation Program</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
G ₂ /M	Fases do ciclo celular
Gy	Gray – unidade de radiação de dose absorvida
IC	Intervalo de Confiança
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
LENT SOMA	<i>Late Effects in Normal Tissue Subjective, Objective, Management and Analytic Scales</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCIC	<i>National Cancer Institute of Canada</i>
NS	Não significativa
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	<i>Odds ratio</i>
QT	Quimioterapia
RR	Risco relativo
RT	Radioterapia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SWOG	<i>Southwest Oncology Group</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
DT	Dose de tolerância
TNM	<i>Tumor/Node/Metastasis</i>
TX	Metástase cervical
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

Resumo

Objetivo: Avaliar as alterações orais tardias em pacientes não operados de cabeça e pescoço, submetidos a radioterapia (RT) com ou sem quimioterapia (QT). **Material e Métodos:** Foram revisados 515 prontuários de pacientes tratados para tumores de cabeça e pescoço, entre 2005 e 2009, sendo que 41 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Os efeitos tardios foram graduados através do sistema do *Common Toxicity Criteria (CTC) - Radiotherapy and Oncology Group /European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC)* – Escala de graduação de morbidade tardia da radiação. A função salivar foi verificada através da sialometria e de um método de avaliação simplificado. Os dados foram submetidos a análise estatística. **Resultados:** O tempo médio de seguimento foi de 17,1 meses e houve a predominância de complicações tardias leves para as complicações estudadas. Entre as alterações classificadas como graus 2 ou 3, as mais freqüentes ocorreram em glândulas salivares, mucosa oral e alterações no paladar. Foi verificada uma correlação estatística significativa entre os níveis de fluxo de saliva não estimulada/estimulada e a graduação, segundo o CTC – RTOG/EORTC, para a mucosa oral. O nível baixo de fluxo salivar ($<0,03$ mL/min e $<0,09$ mL/min) foi identificado como fator de risco independente para a toxicidade em mucosa oral (graus ≥ 2) (valor de $p =$ variou de 0,001 a 0,032); (*odds ratio* [OR] = variou de 7,14 a 30; risco relativo [RR] = variou de 4,3 a 8,3). Verificou-se também, relação significativa entre o sistema de graduação de xerostomia (objetivo) e a graduação, segundo o CTC – RTOG/EORTC, para glândulas salivares ($p = 0,001$). Oitenta e cinco por cento dos pacientes apresentavam hipossalivação e 58,7% consideravam a xerostomia como o efeito tardio mais debilitante. **Conclusão:** A maioria dos pacientes apresentou graduações tardias leves (0 e 1), segundo os critérios do CTC – RTOG/EORTC; as variáveis demográficas, do tumor e do tratamento não se apresentaram como fatores estatisticamente significantes para o desenvolvimento e severidade das complicações orais tardias; a hipofunção salivar aumentou de 4,3 a 8,3 vezes o RR para a ocorrência de reações tardias severas em mucosa; a xerostomia foi considerada o fator mais debilitante após o tratamento. Os resultados mostram a importância da avaliação do hipofluxo salivar como um fator preditivo independente para a severidade de efeitos tardios em mucosa oral.

1 INTRODUÇÃO

Câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o termo comumente utilizado para descrever o grupo de tumores malignos do trato aerodigestivo superior⁽¹⁻²⁾. Esta região anatômica inclui cavidade oral, glândulas salivares, seios paranasais e cavidade nasal, linfonodos da parte superior do pescoço, faringe e laringe⁽³⁾, sendo a cavidade oral o local onde estas neoplasias ocorrem com maior frequência^(2,4). Na grande maioria das vezes, o tipo histológico é o carcinoma espinocelular (CEC), com prevalência de aproximadamente 90%⁽⁵⁻⁶⁾. No Brasil, foram estimados para o ano de 2010, aproximadamente 14.120 novos casos de câncer em cavidade oral, em ambos os sexos⁽⁴⁾.

O tratamento dessas neoplasias consiste em cirurgia e/ou radioterapia (RT), com ou sem associação de quimioterapia (QT)⁽⁷⁾.

A RT neoadjuvante, adjuvante ou concomitante, é uma importante modalidade terapêutica para os tumores de cabeça e pescoço devido à radio-sensibilidade da maioria dos CEC desta região e também pela possibilidade da preservação de órgãos. Para o tratamento de tumores em estágio inicial, dependendo da área anatômica, a RT exclusiva ou adjuvante pode ser indicada, apesar de, na maioria dos casos, a cirurgia ser a opção de escolha. Para a doença em estádios avançados e de alto risco a RT e QT são utilizadas adjuvantes à cirurgia, com objetivo de controle local e de metástase a distância. A RT e QT também são indicadas nos casos avançados em que a cirurgia está contra-indicada. Estudos recentes têm demonstrado melhora significativa do câncer de cabeça e pescoço quando a QT é administrada concomitante à RT convencional⁽⁸⁻¹¹⁾.

O objetivo principal da radioterapia é reduzir as células tumorais e melhor preservação possível dos tecidos normais adjacentes. Entretanto, apesar de todos os cuidados no planejamento e tratamento, tecidos próximos ao tumor⁽¹²⁾, como glândulas salivares, mucosa oral e maxilares, recebem alguma dose de radiação⁽¹³⁾.

A RT para região de cabeça e pescoço é administrada em doses fracionadas de 1,8 a 2 Gy/dia, em um período de 5 a 7 semanas. Os fatores determinantes da extensão e intensidade dos efeitos colaterais são a dose de radiação, que inclui a dose

total e por fração, o volume do tecido irradiado e a distribuição da dose no volume do tecido^(12,14).

Além do fracionamento convencional, diversos protocolos têm sido utilizados com o objetivo de implementar o tratamento. O hiperfracionamento consiste em administrar doses menores por fração diferente do fracionamento convencional e maior número de frações sem alterar o tempo de duração do tratamento. Esse método ainda permite o aumento da dose final em 15 a 25%, sem aumentar a quantidade de lesão no tecido normal de resposta lenta em comparação ao convencional⁽¹⁵⁾.

Outras possibilidades de fracionamento alterados são o fracionamento acelerado e o hiperfracionamento acelerado, que visam encurtar o tempo de tratamento e assim diminuir, mais rápido, o número de células clonogênicas tumorais. O fracionamento acelerado pode ser realizado, por exemplo, seis dias por semana ou sete vezes em cinco dias. O mais comum é fazer o tratamento convencional mais *boost*. Já no hiperfracionamento acelerado, pode-se administrar, duas vezes por dia, dose por fração que esteja no limite superior do hiperfracionamento (1,25 Gy) e no limite inferior ao fracionamento convencional, ou seja, menor que 1,8 Gy. Portanto, 1,6 Gy duas a três vezes por dia representa esquema de hiperfracionamento acelerado. O tecido normal de resposta rápida apresenta maior toxicidade, limitando o procedimento e por isso, é necessário fazer um intervalo de cerca de 7 dias na metade do tratamento. Esta parada, no entanto, deve ter a menor duração possível para evitar a repopulação do tumor⁽¹⁵⁾.

O desenvolvimento tecnológico tem levado à elaboração de equipamentos que possibilitam planejamentos mais acurados, diferentes tipos de radiação e de energias para o tratamento dos tumores em diferentes localizações. Estas novas tecnologias incluem a radioterapia conformacionada tridimensional e a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), que proporcionam melhor definição do volume-alvo, escalonamento da dose dentro do campo a ser irradiado, com maior preservação dos tecidos normais e menos efeitos colaterais da radiação.

Quanto à associação de radio e quimioterapia para tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, a Cisplatina é o agente quimioterápico mais utilizado⁽¹⁶⁾. Porém, o tratamento combinado (QT e RT) resulta em maior toxicidade e pode contribuir para o aumento das morbidades e dos custos do tratamento⁽⁸⁾. Esses efeitos podem ocorrer

durante, imediatamente após a radioterapia (agudos), e meses ou anos depois do término do tratamento (tardios ou crônicos) ^(1,7,17).

De acordo com Trotti ⁽¹⁸⁾, a maioria dos efeitos tardios em pacientes tratados para tumor de cabeça e pescoço ocorre nos primeiros três anos depois do término da radioterapia, e, somente em alguns casos, aparece ou progride após esse período. Os efeitos tardios mais relatados e que apresentam particular importância após RT do câncer de cabeça e pescoço são xerostomia, fibrose e atrofia da mucosa, trismo, alteração do paladar, problemas dentários (doenças periodontais e *cárie de radiação*), necrose de tecidos moles, disfunção na deglutição e osteorradionecrose. Com finalidade de avaliar a magnitude e o impacto, estudos têm investigado, individualmente, tais seqüelas, uma vez que podem interferir em algumas funções básicas dos pacientes e produzir alto impacto na qualidade de vida ⁽¹⁹⁻²²⁾.

Para verificação das sequelas orais radio-induzidas, foram desenvolvidos diversos sistemas de avaliação que utilizam escalas graduadas para classificação da intensidade das respostas agudas e tardias ⁽²³⁾. Entre estes, o do *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) / European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* ⁽²⁴⁾ é bastante utilizado.

Em 1995, o RTOG e o EORTC publicaram um sistema de avaliação de efeitos tardios chamado *Late Effects in Normal Tissue Subjective, Objective, Management and Analytic Scales (LENT SOMA)*. Posteriormente, em 1997, o sistema do *Common Toxicity Criteria (CTC)* versão 2.0 adotou os critérios do RTOG / EORTC – Esquema de Graduação da Morbidade Tardia por Radiação (anexo 1) ^(24, 25). Este sistema avalia para a região de cabeça e pescoço o grau de lesão radio-induzida na mucosa, glândula salivar, esôfago, tecido ósseo e articulação, e sugere a inclusão de qualquer outra seqüela considerada relevante, a exemplo o paladar. Mais recentemente, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos publicou o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versão 3.0 ⁽²⁶⁾ que incorpora itens avaliados pelo sistema LENT SOMA, e apresenta escala de efeitos tardios e agudos contidos em um único sistema.

No presente estudo, optou-se por utilizar o sistema CTC de versão 2.0, uma vez que apenas esta se encontra disponível em Português. A versão 2.0 foi traduzida oficialmente, com autorização do *Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)* ⁽²⁷⁾, órgão do *National Cancer Institute (NCI)*, e além de encontrar-se arquivada neste

órgão, sua publicação, em periódico brasileiro foi autorizada e nominada “NCI CTC Versão 2.0 – Versão Brasileira de Janeiro de 2002”⁽²⁸⁾.

Devido à importância da reação tardia do tecido normal após radioterapia exclusiva ou concomitante à quimioterapia para a qualidade de vida dos pacientes portadores de neoplasia maligna de cabeça e pescoço, a finalidade desse estudo é classificar a gravidade dos efeitos tardios, em nossa população, de acordo com o sistema de graduação do CTC versão 2.0 – RTOG/EORTC, estabelecer o perfil dos pacientes com dados referentes às características individuais, do tumor primário e ao tipo de tratamento realizado, e avaliar o fluxo salivar correlacionando-os com as reações tardias observadas. Além disso, será avaliada a percepção do paciente em relação ao fator mais debilitante.

1.1 Objetivo

O objetivo do presente estudo é:

- 1 – Classificar as alterações orais tardias de acordo com a gravidade, utilizando o sistema de graduação do CTC versão 2.0 – RTOG/EORTC em pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço submetidos à RT com ou sem QT;
- 2 - Caracterizar o perfil destes pacientes com dados referentes às características individuais, do tumor e do tratamento instituído e verificar se alguns destes parâmetros se correlaciona com a gravidade da reação tardia;
- 3 – Avaliar o fluxo salivar através de métodos subjetivos e objetivos, e verificar a correlação entre fluxo salivar e as reações tardias observadas;
- 4 - Avaliar a percepção do paciente em relação ao fator mais debilitante.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O câncer de cabeça e pescoço ocorre em uma grande diversidade de tecidos e sítios, resultando em um grupo de tumores com história natural diversa e que aparecem em uma mesma região anatômica ⁽²⁹⁾.

Há grande variação na definição do termo “Câncer de Cabeça e Pescoço”. Alguns autores consideram um termo coletivo, definido com base anátomo-topográfica, para descrever os tumores malignos do trato aéreo digestivo superior, que inclui cavidade oral, laringe e faringe. Outros tumores que ocorrem nessa área como: tumor cerebral, tireóide e melanoma) não estão convencionalmente incluídos neste termo ⁽²⁾. As figuras 1, 2, 3 e 4 ilustram alguns sítios e subsítios da região de cabeça e pescoço.

Segundo o *NCI* dos Estados Unidos da América, estes tumores são identificados pela área na qual iniciam: a) cavidade oral (lábios, 2/3 anteriores da língua, gengiva, mucosa jugal, assoalho de boca, palato duro e uma pequena área na porção distal dos dentes); b) glândulas salivares; c) seios paranasais e cavidade nasal; d) faringe (nasofaringe, orofaringe – palato mole, base de língua e tonsilas, e hipofaringe); e) laringe; f) linfonodos da parte superior do pescoço. Os tumores localizados no cérebro, nos olhos e na tireóide, não são usualmente agrupados como tumores de cabeça e pescoço, assim como os de couro cabeludo, pele, músculos e ossos da cabeça e pescoço ⁽³⁾.

A *American Head and Neck Society (AHNCS)* ⁽³⁰⁾ descreve que o termo compreende os tumores do trato aéreo digestivo superior (cavidade oral, lábio, orofaringe, laringe supraglótica, laringe glótica, hipofaringe, nasofaringe, metástase de pescoço, cavidade nasal e seios etmoidais, e seios maxilares), tumores de glândulas salivares maiores (parótida e glândula submandibular), tumores de tireóide (carcinoma diferenciado, carcinoma medular e anaplásico), e outros tumores (ouvido e osso temporal, melanoma cutâneo, sarcomas, de espaço parafaringeal e neoplasmas de base de crânio).

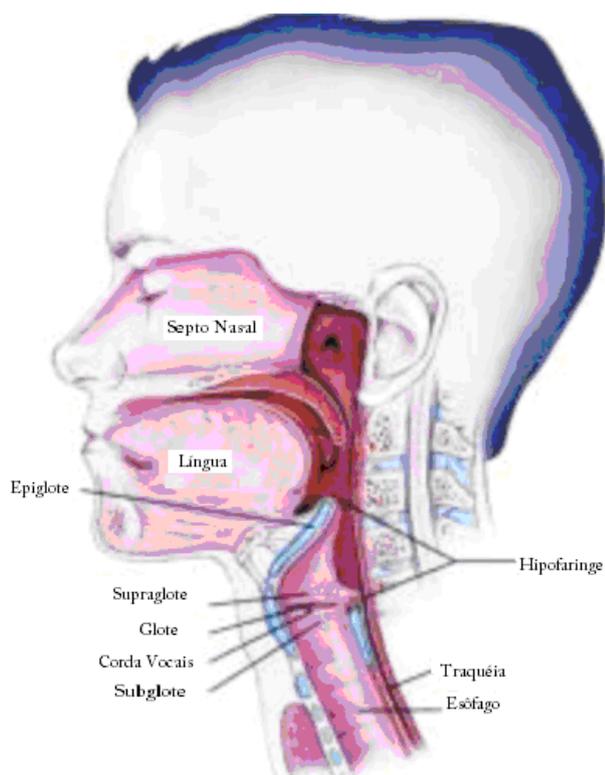


Figura 1. Subsítios da região de Cabeça e Pescoço. Fonte: Adaptado de © 2004 American Society of Clinical Oncology. Marur S, Forastiere A A. Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc, Abril 2008;83(4):489-501.

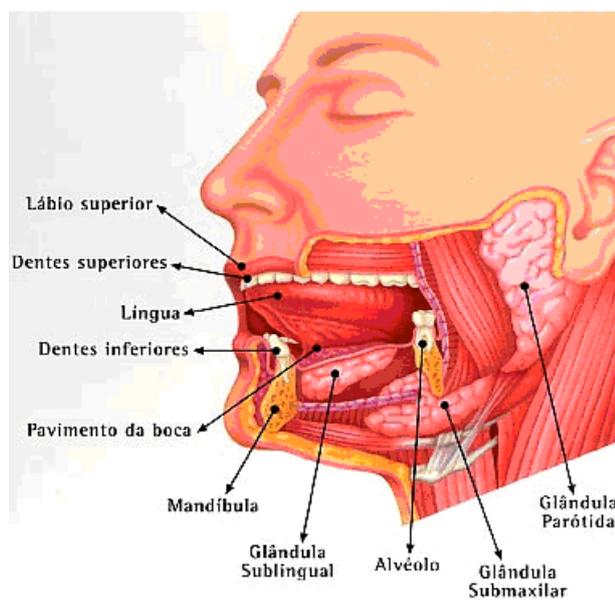


Figura 2. Cavidade Oral e Glândulas Salivares. Fonte: Disponível por dentaldesign.planetaclix.pt/cavidade_oral.htm

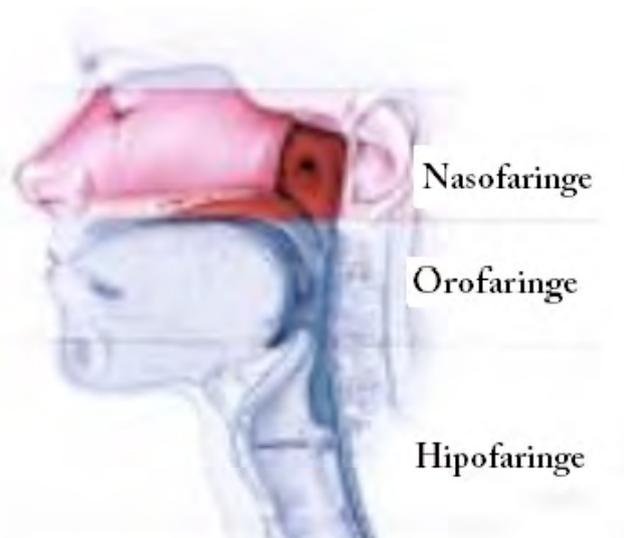


Figura 3. Faringe. Fonte: Adaptado de © 2004 American Society of Clinical Oncology. Marur S, Forastiere A. Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. Abril 2008;83(4):489-501.

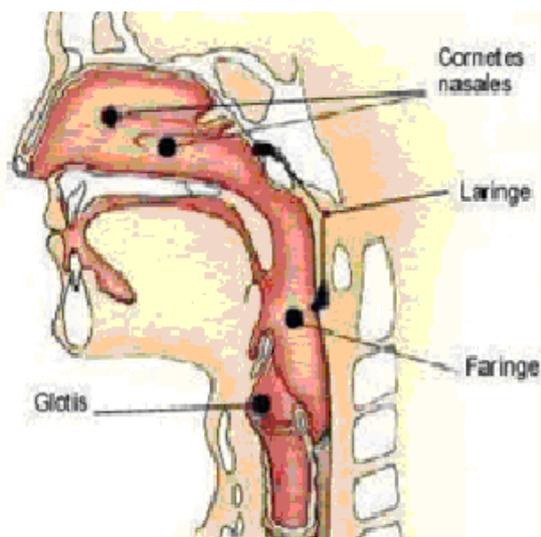


Figura 4. Laringe. Fonte: Disponível por www.leadsguitar.com/ComoFuncionaLaVoz.htm.

O tipo histológico mais frequente nesta região é representado por neoplasias epiteliais do tipo CEC, que acomete aproximadamente 90% desses carcinomas.

Em relação aos aspectos epidemiológicos, a incidência do câncer de Cabeça e Pescoço tem aumentado significativamente nos últimos 20 anos. Pelo mundo, os tumores dessa região apresentam grandes diferenças quanto à prevalência e ao sítio de origem ⁽³¹⁾. A prevalência relatada é de 40% na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe e o restante nas demais áreas ⁽²⁾.

O câncer de cavidade oral tem sido considerado o mais prevalente, apresentando-se como o sexto câncer mais comum no mundo ⁽³²⁾. Dois terços desses tumores ocorrem em países em desenvolvimento, com incidência particularmente alta no subcontinente Indiano, seguido de áreas tropicais da América do Sul e África do Sul ⁽²⁹⁾. No Brasil, em 2010, o câncer de cavidade oral foi estimado como o 5º de maior incidência em homens e o 7º em mulheres ⁽⁴⁾.

Os fatores que influenciam na escolha do tratamento inicial estão relacionados às características do tumor primário, do paciente e também da equipe de tratamento. Convencionalmente a terapia do câncer é baseada em três modalidades: cirurgia, RT e QT exclusiva ou combinada ⁽³³⁾.

A RT apresenta um papel fundamental no tratamento dos tumores da região de cabeça e pescoço, em especial nos carcinomas espinocelulares. Esse tratamento é comumente utilizado de forma definitiva para tumores nos estadios iniciais, e como tratamento adjuvante para os tumores em estadios avançados e de alto risco, após cirurgia. Em pacientes com doença avançada, com cirurgia contra-indicada, a RT é administrada como tratamento definitivo ou como forma paliativa ⁽¹²⁾.

Durante a segunda metade do último século, inovações tecnológicas têm modificado bastante a prática diária da RT, levando à melhora substancial tanto na aplicação, quanto no resultado do tratamento. A introdução dos aceleradores lineares no início dos anos 50, o aumento do uso das tomografias computadorizadas para delineamento do volume alvo, a partir dos anos 80, e mais recentemente, nos anos 90, a disponibilidade de sistemas avançados de planejamento e tratamento, como a IMRT, têm contribuído para melhor distribuição da dose no volume alvo, poupando os tecidos normais das lesões radioinduzidas ⁽³⁴⁾.

Devido aos resultados satisfatórios com o uso da radioterapia fracionada e da associação da QT à RT, existe atualmente uma clara tendência à conduta de “preservação de órgão” principalmente em relação ao câncer de faringe e laringe ^(33,35).

O objetivo da RT curativa é conseguir o controle do tumor com mínimos danos aos tecidos normais adjacentes. Na RT para o câncer em cabeça e pescoço, muitos tecidos normais estão próximos ao volume alvo e são conseqüentemente incluídos no campo de tratamento ⁽³⁶⁾.

Em relação ao mecanismo de ação, assim que a radiação interage com as células e tecidos, a energia é absorvida, e ocorre a ejeção de elétrons do meio biológico. Esses elétrons podem induzir lesões como quebras do DNA, e constitui o chamado efeito direto que corresponde a 30% do efeito biológico das radiações. A radiação pode também provocar ejeção de elétrons da água, um dos principais constituintes celulares, e formar os radicais livres que, por sua vez, promovem a lesão biológica, este denominado efeito indireto e corresponde a cerca de 70% do efeito biológico das radiações ⁽³⁷⁾.

As células podem reparar as lesões radio-induzidas, sofrer mutações ou ainda morrer. O conceito clássico de morte em radiobiologia é a morte clonogênica, que ocorre quando as células irradiadas se dividem uma ou duas vezes, transmitem aberrações letais para as células filhas que perdem a capacidade de realizar mitoses. Mais recentemente, observou-se que a radiação pode induzir também a morte celular programada, como a apoptose, dependendo do tipo de célula e da dose de radiação. Na apoptose estão envolvidos diversos genes e proteínas, que induzem ou inibem o processo, além da ativação da enzima *caspase 3* ⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Em relação à radioterapia, no protocolo mais utilizado rotineiramente, a dose de radiação é administrada fracionada e protraída ao longo de um tempo. A fundamentação para tal fracionamento pode ser entendida pelos chamados 5Rs ⁽³⁶⁾ da radioterapia que são redistribuição das células no ciclo celular, reparação de danos subletais, reoxigenação, repopulação e radiosensibilidade. Desse modo, dividindo-se a dose em frações, os tecidos normais reparam, com maior eficácia, os danos subletais durante o intervalo entre as frações do que os tumorais ⁽³⁷⁾.

O fracionamento permite destruir as células nas fases mais sensíveis do ciclo celular G₂/M. Depois de algum tempo, as células se redistribuem pelo ciclo, de forma que uma fração de dose por dia possibilita lesar certa quantidade de células nas fases mais sensíveis ao longo do tratamento. O tumor geralmente tem maior quantidade de células em mitose do que aquelas que lhe deram origem. Além disso, dividindo-se a dose em frações aumenta-se a quantidade de lesão nas células tumorais em consequência da reoxigenação e maior radiosensibilidade. Esta última, depende também das características intrínsecas da célula tumoral. A RT deve ser realizada durante determinado período de tempo, pois se o tratamento se prolongar muito pode ocorrer a repopulação do tumor ⁽³⁷⁾.

Em geral, a RT para tumores de cabeça e pescoço é administrada com a aplicação de cinco frações semanais de 1,8 a 2Gy, até completar uma dose total de 66 a 70 Gy, durante 6.5 a 7 semanas ⁽⁴⁰⁾.

Relata-se, na literatura, que um dos maiores progressos no tratamento do câncer de cabeça e pescoço tem sido o uso da associação da radioterapia e quimioterapia para preservação de órgãos, que possibilita o controle local e a distância, sugerindo também, um superior controle da doença ⁽³²⁾. A sobrevida destes pacientes está fortemente relacionada à localização do tumor, à extensão, ao estadiamento e ao subtipo histológico. E, tem aumentado nas últimas décadas devido ao avanço no planejamento e definição dos tratamentos em relação às técnicas cirúrgicas, à radioterapia e aos agentes quimioterápicos. Entretanto, a intensificação dos esquemas de tratamento, como a associação da RT/QT, provoca aumento da toxicidade no tecido normal, o que pode levar ao aumento de co-morbidades ^(9, 35).

Os efeitos tardios são definidos como qualquer mudança verificada após 90 dias do término da RT ^(18, 25). Atualmente, com o emprego de tratamentos mais agressivos com associação da RT e QT, tem-se observado prolongamento dos efeitos agudos, como mucosite e disfagia que podem se estender além da janela de 90 dias ⁽¹⁸⁾.

A maioria dos efeitos tardios após RT e ou QT para tumores de cabeça e pescoço se desenvolvem dentro dos primeiros três anos de tratamento, e em poucos casos aparecem ou progridem após esse período ⁽¹⁸⁾.

As complicações orais tardias que podem ocorrer na maioria dos pacientes após RT nesta região estão expostas no Quadro 1 ^(8, 12).

Complicações Orais Tardias da Radioterapia

- Xerostomia
- Fibrose e atrofia da mucosa
- Trismo
- Osteorradionecrose
- Alteração do paladar
- Disfunção na deglutição
- Cárie de radiação

Quadro 1. Complicações orais tardias mais freqüentes da radioterapia.

Para avaliação dos efeitos colaterais tardios no tecido normal adjacente após RT em região de cabeça e pescoço, diversos sistemas de avaliação têm sido desenvolvidos desde a década de 80.

Os critérios de avaliação de toxicidade para os efeitos tardios estão menos estabelecidos que para os efeitos agudos. A análise destes efeitos tem passado por muitas modificações. Estudos iniciais relatando a incidência dos efeitos tardios, provavelmente, subestimaram o verdadeiro risco durante este tempo. Muitas vezes, a taxa de expressão clínica observada é diminuída pela morte provocada pelo câncer, pela perda do seguimento do paciente entre outras causas.

Desde a década de 80, a maioria dos estudos clínicos sobre câncer de cabeça e pescoço tem utilizado os sistemas da Organização Mundial de Saúde (OMS), do CTC ou do RTOG, para avaliar as seqüelas nesta região. Outros critérios também estão disponíveis na literatura, como os sistemas do National Cancer Institute of Canada (NCIC), do Southwest Oncology Group (SWOG) ou do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Porém, os sistemas SWOG e ECOG apresentam o item estomatite para avaliação e não incluem critérios para avaliação dos efeitos da radioterapia na saliva e na mucosa ⁽¹⁸⁾.

Em 1995, o sistema LENT/SOMA foi introduzido para substituir o sistema do RTOG/EORTC na avaliação específica dos efeitos tardios da RT. Entretanto, poucos estudos utilizaram o sistema LENT/SOMA comparado ao número de pesquisas publicadas com a utilização do sistema RTOG/EORTC, publicado em 1984 ⁽⁴¹⁾.

Assim, ao longo das últimas décadas, outros sistemas de classificação dos efeitos tardios da radioterapia têm sido propostos em resposta à necessidade de critérios mais completos e que possam ser comparados com maior consistência. Em 1997, o CTC publicou uma nova versão do sistema, o CTC versão 2.0, o qual inclui além de um número maior de critérios para a região de cabeça e pescoço, também a inclusão de itens para avaliação dos efeitos tardios da radioterapia nesta área, utilizando os critérios já adotados pelo RTOG/EORTC ⁽²⁵⁾.

Mais recentemente, em 2006, o NCI publicou o CTCAE v 3.0, que apresenta em um único sistema de avaliação, tanto efeitos agudos, quanto efeitos tardios ⁽²⁶⁾. No entanto, não encontramos uma versão oficial e registrada pelo órgão do NCI deste sistema em língua portuguesa. Ao contrário, o CTC v 2.0 – CTC/RTOG Esquema de Gradação de Morbidade Tardia por Radiação, foi traduzido oficialmente no Brasil em 2002 ⁽²⁸⁾.

Na literatura existem poucos estudos que relatam os efeitos orais tardios da radioterapia, entretanto, a maioria avalia os efeitos separadamente. A xerostomia tem sido a sequela mais descrita, seguida de outras como: alteração do paladar, trismo, alteração de mucosa e osteorradionecrose, assim como, cárie e doença periodontal após radiação, e alteração na deglutição ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾.

A saliva apresenta papel importante na proteção e limpeza dos dentes e do revestimento mucoso da cavidade oral, com conseqüente manutenção da integridade destes tecidos, assim como, apresenta múltiplas funções relacionadas à fala, percepção do paladar, mastigação e deglutição. As alterações que ocorrem nas glândulas salivares em consequência da radioterapia podem ser temporárias ou permanentes, e resultam em alterações quantitativas e qualitativas. A exposição das glândulas salivares à radiação frequentemente implica em severa hipofunção e alteração na qualidade da saliva, levando a um grande número de complicações agudas e tardias ⁽⁴⁶⁾. A xerostomia permanente tem sido descrita como o efeito tardio mais prevalente da RT, e é citado por pacientes como o fator mais debilitante na qualidade de vida ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

O campo de radiação, em particular o volume de glândula salivar exposta, é relevante para o desenvolvimento dos danos a essas glândulas. Quando a radioterapia inclui totalmente as glândulas parótidas, com doses excedendo a 60 Gy, a literatura relata que ocorrem danos permanentes que resultam em hipofunção e sugere que não

há reparação total destas glândulas ao longo dos anos. Outros sugerem, que com doses menores de 52 Gy há uma reparação parcial dessas estruturas. Recentemente, demonstrou-se que não há dose limite para a redução da função da parótida após radioterapia. Considera-se que a dose de tolerância (DT) de 50% (DT 50) é de aproximadamente de 40 Gy e para as glândulas submandibulares a DT 50 é 39 Gy⁽⁴⁹⁾. Em relação a essa disfunção e a QT, há ainda um grande debate quanto às evidências de que a QT possa induzir hipofunção permanente das glândulas salivares^(43,49).

A avaliação desta seqüela pode ser realizada objetiva ou subjetivamente, sendo que o relato do paciente de “boca seca” pode não estar associado à medida quantitativa da saliva. Atualmente a avaliação da xerostomia inclui exame de imagem da atividade da glândula, medida do fluxo salivar, graduação da toxicidade e através de instrumentos que avaliem o relato dos pacientes sobre os sintomas relacionados à xerostomia⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾.

Em relação às alterações na mucosa, as mais freqüentes são as agudas, isto é, durante ou logo após o tratamento. Entretanto, também são descritos efeitos tardios na mucosa oral irradiada que ocorrem principalmente após 6 meses do término do tratamento. Nesse caso, observa-se, com maior freqüência, diminuição no número de pequenos vasos sanguíneos e fibrose⁽⁵⁶⁾.

A perda da função e a limitação da movimentação mandibular em consequência da RT parece estar relacionada aos danos e fibrose dos músculos da mastigação⁽⁵⁵⁾. Doses curativas na RT para tratamento de CCP podem resultar em altas taxas na prevalência do trismo, o que pode causar um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Kent et al.⁽⁴²⁾ identificaram uma prevalência do trismo em 45% dos indivíduos que foram submetidos à RT, entretanto, nenhuma diferença foi encontrada na incidência do trismo em relação à RT exclusiva e à associação da RT/QT, ou entre a RT convencional e a de RT através da IMRT, enquanto outros que avaliam essa seqüela, de uma forma geral, apresentam uma variação de 5-38%⁽¹⁹⁾.

A osteorradição é uma complicação severa que ocorre devido às alterações induzidas pela radiação em pacientes em tratamento de tumores de cabeça e pescoço e afetam com maior freqüência a mandíbula. Esta alteração não ocorre somente no tecido ósseo, mas também nos tecidos moles que circundam essa região. Dependendo da localização e extensão em que ocorre, apresenta um importante quadro sintomatológico de dor severa, disgeusia, parestesia, trismo, dificuldade de

mastigação, fala e deglutição, e como sinais podem ser evidenciadas: fístula oral ou extra oral, fratura patológica e quadro de infecção local ou sistêmica. O grau de osteorradionecrose, varia desde a perda de tecidos moles, que podem se recompor naturalmente, até o aparecimento de tecido ósseo necrosado exposto em até 6 meses após a RT. A prevalência dessa seqüela varia de menor que 1% até 30%, entretanto, a maioria dos estudos indica que a prevalência ocorre entre 10 a 15% ⁽⁵⁷⁾.

Muitos pacientes submetidos à RT e/ou QT podem apresentar redução do paladar (ageusia) ou alteração do paladar (disgeusia) ⁽⁵⁸⁾. Tais efeitos ocorrem devido a alterações radioinduzidas nas células da língua (papilas gustativas) e/ou sobre as fibras nervosas. O comprometimento do paladar, usualmente, regride 3 a 8 semanas após o término da irradiação, e a melhora completa geralmente ocorre após um ano, podendo se manter permanente caso a dose exceda 60 Gy ⁽⁵⁹⁾. A associação destas alterações com a diminuição da produção salivar também resulta em percepção alterada da textura do alimento, além da dificultar a mastigação e a deglutição.

Dessa forma, devido à frequência e importância na qualidade de vida dos pacientes, abordaremos neste estudo as alterações no fluxo salivar, mucosa oral, deglutição, alterações em tecido ósseo, disfunção da articulação têmporo-mandibular e paladar, utilizando o sistema de graduação CTC versão 2.0 – RTOG/EORTC, assim como, será estabelecido o perfil do paciente com dados referentes às características individuais, do tumor primário e ao tipo de tratamento realizado, mensuração do fluxo salivar e a percepção do paciente em relação ao fator mais debilitante.

3 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado com pacientes submetidos à RT e/ou QT encaminhados pela Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço ao Setor de Radioterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Foram elegíveis para o estudo os pacientes que apresentaram diagnóstico histológico de neoplasia maligna em cavidade oral, faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), laringe (supra, glótico e infra-glótico) e tumores primários ocultos com metástase cervical (TX), com idade ≥ 18 anos e índice da escala de Karnofsky ≥ 60 (anexo 2), submetidos à RT associada ou não à QT, com dose mínima de 50 Gy e máxima de 70 Gy, durante o período compreendido entre 01/01/2005 a 31/07/2009, tendo 90 dias como limite mínimo de término da RT.

Os critérios de exclusão considerados foram cirurgia pré ou pós RT, tumores de glândulas salivares, pacientes que não concluíram o tratamento e com tumores de laringe em estágio inicial no qual a área irradiada compreendeu somente o “estojo” laríngeo.

Inicialmente, procedeu-se à avaliação dos prontuários e se verificou que 515 pacientes portadores de tumor de cabeça e pescoço foram encaminhados à RT. Destes, 41 preencheram os critérios de inclusão e foi feito o levantamento das informações clínicas individuais, do tumor e do tratamento. Posteriormente, os pacientes foram contatados por telefone e compareceram ao Setor de Radioterapia, para avaliação clínica de acordo com instrumento de avaliação (anexo 3), exame físico e orientação. Antes do início do trabalho os pacientes foram informados pela pesquisadora sobre o estudo, e ao concordarem assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 4).

Foram registradas, no questionário de avaliação, as características individuais dos pacientes como: hábitos comportamentais (tabagismo e etilismo - prévios/atuais); história médica e odontológica; medicamentos em uso; características do tumor (localização e estadiamento clínico); características do tratamento (aparelho de RT, dose por fração, volume irradiado, dose diária e total, dados da quimioterapia) e as alterações referentes ao exame da mucosa, glândula salivar, tecido ósseo, articulação, esôfago e paladar.

Em relação à história médica e odontológica foi avaliado o uso de medicamentos, a presença e condição dental e periodontal, o uso de prótese parcial removível ou total, acompanhamento odontológico antes, durante ou após RT, e uso de algum bochecho ou saliva artificial após tratamento.

Para verificar o grau dos efeitos tardios foi utilizada a escala de avaliação de morbidades tardias da radiação, indicada pelo sistema CTC versão 2.0, que utiliza critérios do RTOG/EORTC – Esquema de graduação de Morbidade Tardia por Radiação. Deste sistema foram utilizados cinco itens do anexo IV (glândula salivar, mucosa, esôfago, tecido ósseo, articulação, paladar), graduados de 0 a 4, de acordo com a alteração avaliada. Para avaliação do paladar, foi utilizada a graduação de 0 a 3, também de acordo com o sistema CTC e conforme a intensidade do comprometimento (Tabela 1). Os pacientes foram avaliados na posição sentada, com auxílio de instrumentais odontológicos (espelho, sonda milimetrada com ponta exploradora e pinça) e através de iluminação direta.

Tabela 1. EVENTOS AVALIADOS DO SISTEMA CTC VERSÃO 2.0 - RTOG/EORTC – ANEXO IV

Toxicidade	Grau				
	0	1	2	3	4
<u>MUCOSA</u>	Nenhuma alteração com relação ao pré tratamento	Ligeira atrofia e secura	Atrofia moderada e telangiectasia; pouco muco	Atrofia pronunciada com Secura completa; telangiectasia severa	Ulceração
<u>GLÂNDULA SALIVAR</u>	Nenhuma alteração com relação ao pré tratamento	Ligeira secura da boca; boa resposta à estimulação	Secura moderada da boca; má resposta à estimulação	Secura completa da boca, não há resposta à estimulação	Fibrose
<u>ESÔFAGO</u>	Nenhuma alteração com relação ao pré tratamento	Fibrose leve; ligeira dificuldade em engolir sólidos; não há dor ao deglutir	Incapaz de comer sólidos normalmente; engole alimentos semi - sólidos; pode – se indicar dilatação	Fibrose severa; capaz de engolir somente líquidos; pode ter dor ao engolir; necessário fazer dilatação	Necrose / perfuração ; fístula
<u>TECIDO ÓSSEO</u>	Nenhuma alteração com relação ao pré tratamento	Assintomático; não há retardamento do crescimento;	Dor moderada ou sensibilidade; retardamento do	Dor severa ou sensibilidade; interrupção total do	Necrose, fratura espontâne

Toxicidade	Grau					
	0	1	2	3	4	
	tratamento	densidade óssea reduzida	óssea	crescimento; esclerose óssea irregular	crescimento ósseo; esclerose óssea densa	a
ARTICULAÇÃO	Nenhuma alteração com relação ao pré tratamento	Rigidez leve; limitação movimento	articular ligeira do	Rigidez moderada; dor intermitente moderada; limitação moderada movimento	Rigidez severa da articulação; dor com limitação severa do movimento	Necrose / fixação completa
OUTROS	Normal	Ligeiramente alterado		Pronunciadamente e alterado	-	-
(Paladar)						

Procedeu-se também à avaliação subjetiva e objetiva do fluxo salivar conforme o sistema de graduação proposto por Eisbruch et al.⁽⁴⁸⁾, assim como, sialometria com o método do Protocolo 97-09 do RTOG (anexo 5)⁽⁶⁰⁾. Os pacientes foram orientados a não ingerir líquidos ou alimentos pelo menos por uma hora antes do procedimento. Realizou-se a coleta da saliva não estimulada obedecendo aos seguintes passos: deglutição de toda saliva presente na boca; a seguir, acúmulo da saliva por um período de um minuto (60 segundos); deposição da saliva acumulada num frasco graduado; repetição de todo processo por 4 vezes. Na seqüência procedeu-se à coleta da saliva estimulada. A boca foi limpa com água e se utilizou uma solução de citrato de sódio a 2%, aplicando-a nas bordas laterais da língua, por cinco vezes em um período de dois minutos (aos 0, 30, 60, 90 e 120 segundos). Para a coleta foram utilizados tubos graduados de 15 ml e seringas descartáveis de 5 ml. Foram considerados com hipossalivação os pacientes que apresentaram quantidade de saliva expelida não estimulada $\leq 0,1$ mL/min.

De acordo com os graus da reação tardia apresentada pelos pacientes, os mesmos foram orientados e/ou encaminhados para a realização do tratamento de suporte. As orientações foram dadas através de explanação e entrega de um material impresso sobre as seqüelas orais da radioterapia (anexo 6). Caso o paciente tivesse apresentado problemas que necessitavam de intervenção odontológica e/ou médica, o mesmo foi encaminhado para atendimento ambulatorial referencial para tratamento.

A RT foi realizada com aparelho de megavoltagem: Linac 6MV (Varian) ou Telecobalto ^{60}Co (Alcyon II, CGR – Mev, Varian), campos paralelos/opostos na região cérvico-facial, e direto na fossa supraclavicular. Os pacientes tiveram a maioria das glândulas salivares maiores incluídas no campo de radiação. Os tumores primários foram tratados com doses fracionadas de 2 Gy, cinco dias consecutivos, durante 7 semanas, com dose total média de 70 Gy.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo através do parecer CEP 0278/08 (anexo 7).

3.1 Análise estatística

Os parâmetros referentes às características demográficas, do tumor e do tratamento, à incidência dos diferentes graus de reação tardia, à avaliação subjetiva e objetiva da função salivar e ao efeito tardio mais debilitante foram submetidos à análise descritiva.

Os dados referentes às reações tardias (gradações segundo CTC – RTOG/EORTC), avaliação subjetiva e objetiva da da função salivar, conforme as características demográficas, do tumor e do tratamento, foram submetidos a análise estatística.

Para analisar as variáveis categóricas (sexo, diabetes mellitus, hipertensão, etilismo, tabagismo, uso de medicamento, sitio primário, tipo histológico, estágio, modalidade terapêutica, dentição, acompanhamento odontológico, efeito mais debilitante e avaliação subjetiva e objetiva da xerostomia) conforme as reações tardias (gradações segundo CTC – RTOG/EORTC), realizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson. Para a análise das variáveis numéricas, fluxo de saliva estimulada/não estimulada e a graduação das complicações tardias, o teste de Mann-Whitney foi empregado.

Curvas ROC foram calculadas a fim de se estabelecer um ponto de corte para o fluxo de saliva estimulada e não estimulada. Posteriormente, o valor obtido foi relacionado com os graus de reação tardia em mucosa oral, tecido ósseo, esôfago, articulação têmporo-mandibular e paladar. A seguir foram calculados o *odds ratio* (OR) e o risco relativo (RR).

As reações graus 0 e 1 foram agrupadas pois são consideradas alterações leves e que requerem condutas simples, assim como as 2 e 3 consideradas moderadas e graves.

O programa de análise estatística utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago,IL).

Para todos os testes, estabeleceu-se $p \leq 0,05$ o nível de rejeição da hipótese de nulidade, os dados significantes foram assinalados com asterisco (*) e os não significantes (NS).

4 RESULTADOS

A análise descritiva está apresentada nas tabelas 2,3,4,5 e 6 e nas figuras 5 e 6.

Tabela 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES EM ESTUDO

		<i>freqüência</i>	<i>porcentagem</i>
Sexo	Masculino	37	90,30%
	Feminino	4	9,70%
Diabetes mellitus	não	39	95,20%
	Sim	2	4,80%
Hipertensão	não	29	70,70%
	Sim	12	29,30%
Etilismo	não	9	21,90%
	ex - etilistas	31	75,60%
	prévio e atual	1	2,50%
Tabagismo	não (nunca)	6	14,70%
	ex – fumantes	27	65,80%
	prévio e atual	8	19,50%
Uso de medicação	não	24	58,50%
	Sim	17	41,50%

Observa-se que a amostra do presente estudo foi composta de 41 indivíduos com idade média de 60,7 anos, variando entre 19 a 95 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com histórico de tabagismo e/ou etilismo e não apresentava outras co-morbidades (Tabela 2) (Anexo 8).

Tabela 3 – CARACTERÍSTICAS TUMORAIS E DO TRATAMENTO

		<i>freqüência</i>	<i>porcentagem</i>
Sítio primário	cavidade oral	2	4,9%
	Faringe	27	65,8%
	Laringe	7	17,1%
	primário oculto	5	12,2%
Tipo Histológico	carcinoma		
	espinocelular	34	82,9%
	Outro	7	17,1%
Estadio*	I-II	4	9,7%
	III-IV	37	90,3%
Modalidade terapêutica	QT/RT Combinadas	34	82,9%
	RT exclusiva	7	17,1%

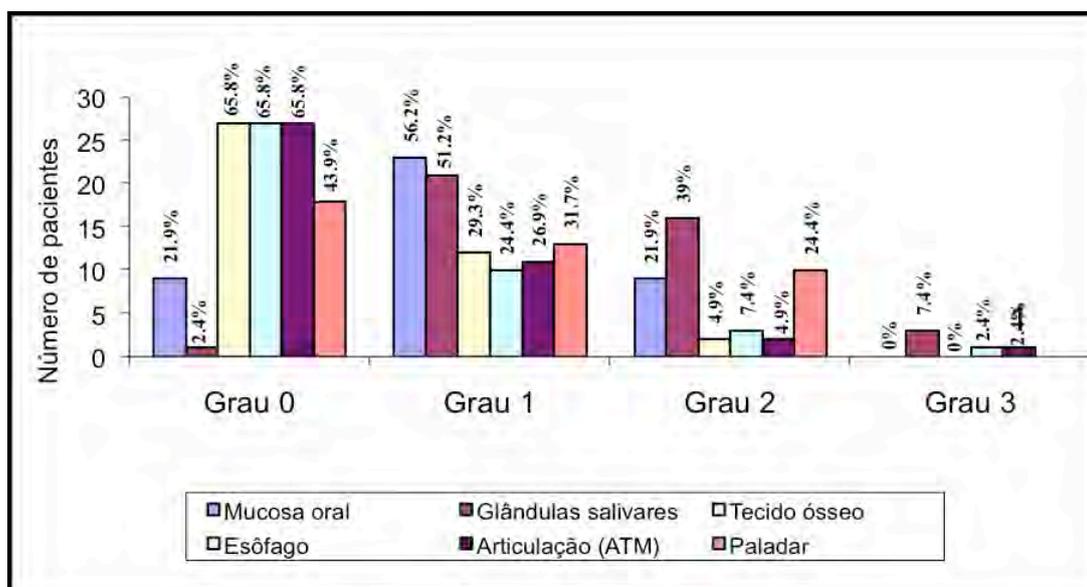
Legenda: QT = Quimioterapia; RT = Radioterapia; *Estadio de acordo com União Internacional Contra Câncer (*Union for International Cancer Control - UICC*): Classificação TNM para tumores malignos – Câncer de Cabeça e Pescoço.

A maioria dos pacientes apresentou como sítio tumoral primário a faringe, com predominância do tipo histológico carcinoma espinocelular e foi submetida a RT/QT concomitante. O tempo de seguimento variou de 4 a 51 meses, com média de 17,1 meses (Tabela 3).

Tabela 4 – COMPLICAÇÕES TARDIAS SEGUNDO O CTC – RTOG/EORTC

Localização	Gradação das Complicações Tardias			
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Glândulas salivares	1	21	16	3
Mucosa oral	9	23	9	0
Tecido ósseo	27	12	2	0
Esôfago	27	10	3	1
Articulação (ATM)	27	11	2	1
Paladar	18	13	10	-

Legenda: CTC = Common Toxicity Criteria; RTOG/EORTC = Radiotherapy and Oncology Group /European Organization for Research and Treatment of Cancer



Legenda: CTC = Common Toxicity Criteria; RTOG/EORTC = Radiotherapy and Oncology Group /European Organization for Research and Treatment of Cancer

Figura 5 - Frequência das complicações orais tardias conforme o CTC versão 2.0 - RTOG/EORTC Esquema de gradação de morbidade tardia por radiação

Em relação às complicações orais tardias, os graus 0 e 1 foram os mais prevalentes. Entre as alterações classificadas como graus 2 ou 3, as mais frequentes ocorreram em glândulas salivares (19 [46,4%] pacientes), mucosa oral (9 [21%] pacientes) e alterações no paladar (10 [24,4%]pacientes) (Tabela 4, Figura 1).

Tabela 5 – CARACTERÍSTICAS ODONTOLÓGICAS

		<i>freqüência</i>	<i>porcentagem</i>
Dentição	dentados	22	53,6%
	desdentados total	19	46,4%
Cárie dentária*	não	13	59,1%
	sim	9	40,9%
Doença periodontal*	não	17	77,3%
	sim	5	22,7%
Outras alterações dentárias*	não	18	81,8%
	sim	4	18,2%
Uso atual de Prótese (total ou parcial)	não	22	53,6%
	Sim	19	46,4%
Acompanhamento odontológico	prévio ao tratamento	22	53,6%
	durante o tratamento	5	12,2%
	após o tratamento	14	34,1%

Legenda: * avaliação referente aos pacientes dentados

Em relação aos parâmetros clínicos, tumorais e do tratamento, não foram identificados fatores prognósticos significantes para o desenvolvimento de complicações tardias moderadas ou severas.

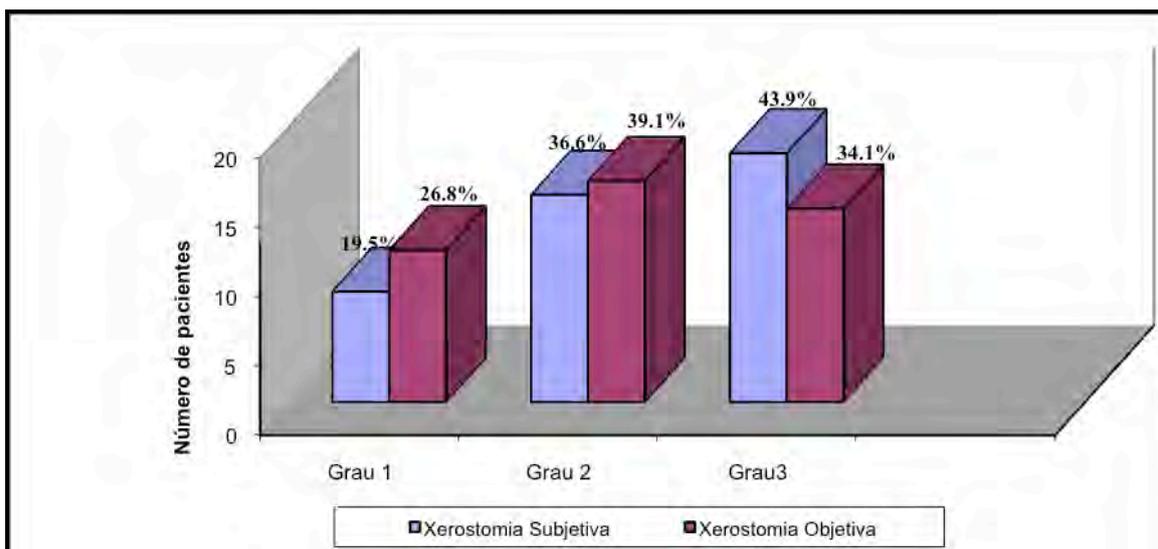


Figura 6 - Xerostomia avaliada segundo o sistema simplificado proposto por Eisbruch et al.

Observa-se nítida predominância da função salivar subjetiva e objetiva com graduação moderada e grave (Figura 6).

Tabela 6 – AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR ATRAVÉS DA SIALOMETRIA

Fluxo salivar (mL/min)	Pacientes	
	<i>freqüência</i>	<i>porcentagem</i>
< 0,1	33	80,5%
≥ 0,1	8	19,5%

As alterações nas taxas de fluxo salivar foram registradas através da sialometria, na qual 33 (80,5%) dos pacientes apresentaram hipossalivação para saliva não estimulada (Tabela 6).

Os resultados da análise estatística estão apresentados nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 – ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A GRADUAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES (CTC-RTOG/EORTC) E A AVALIAÇÃO SUBJETIVA E OBJETIVA DA XEROSTOMIA

	Grau	Glândulas Salivares		valor p*
		0-1	≥2	
<i>Xerostomia Subjetiva</i>	1	8 (36,4%)	0 (0,0%)	NS
	2	10 (45,5%)	5 (26,3%)	
	3	4 (18,2%)	14 (73,7%)	
<i>Xerostomia Objetiva</i>	1	9 (40,9%)	2 (10,5%)	0,001*
	2	11 (50,0%)	5 (26,3%)	
	3	2 (9,1%)	12 (63,2%)	

Legenda: *valor de $p < 0.05$ considerado significativo estatisticamente; CTC = Common Toxicity Criteria; RTOG/EORTC = Radiotherapy and Oncology Group /European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Tabela 8 – CORRELAÇÃO ENTRE FLUXO SALIVAR E REAÇÃO TARDIA EM MUCOSA ORAL

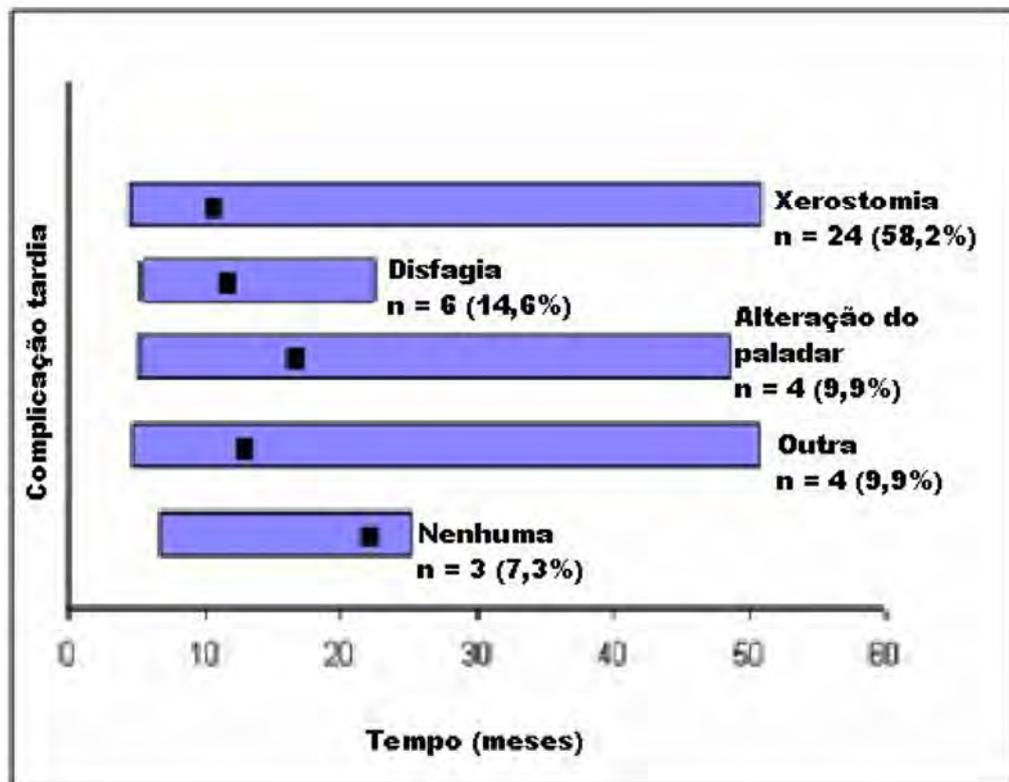
	Mucosa oral (graduação)						
	0-1	≥2	total	p*	OR	RR	IC 95%
Saliva não estimulada (mL/min)							
<0,03	3	6	9	0,001	19,33	7,1	3,11-120,02
≥0,03	29	3	32				
<0,09	7	6	13	0,032	7,14	4,3	1,41-36,08
≥ 0,09	25	3	28				
Saliva estimulada (mL/min)							
<0,03	2	6	8	<0,001	30	8,3	4,09-219,99
≥0,03	30	3	33				
<0,09	6	6	12	0,017	8,67	4,8	1,67-44,94
≥ 0,09	26	3	29				

Legenda: *valor de $p < 0.05$ considerado significante estatisticamente;

Observa-se que para fluxo salivar menor que 0,03, maior a gravidade da reação tardia em mucosa.

O fluxo salivar não alterou de modo significativo as complicações tardias em tecido ósseo, esôfago, articulação (têmpero-mandibular) e paladar.

Os dados referentes à percepção do paciente quanto ao efeito mais debilitante estão apresentados na figura 7.



Legenda: Período de ocorrência do efeito tardio e a percepção do paciente; cada barra representa o mínimo/máximo e a mediana de tempo para todas as complicações; n = número de pacientes.

Figura 7 – Percepção do paciente para o efeito mais debilitante.

5 DISCUSSÃO

A QT e RT concomitante apresenta-se como importante modalidade terapêutica para o tratamento da maioria dos tumores de cabeça e pescoço. Essa associação tem resultado em um aumento significativo da sobrevida para estes pacientes ⁽⁶¹⁻⁶²⁾, entretanto, está relacionada ao aumento de complicações e à maior ocorrência de toxicidades tardias. Sendo assim, deve-se considerar a frequência e intensidade dos efeitos tardios quando se avalia os benefícios desta terapia.

As complicações crônicas ou tardias podem ocorrer meses ou anos após o término da RT e/ou QT, sendo que a maioria ocorre nos primeiros três anos após início do tratamento ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Estudos clínicos randomizados, a respeito das complicações orais tardias, decorrentes deste tratamento, são escassos, especialmente para os pacientes não cirúrgicos. Acreditamos que as taxas de prevalência desses efeitos não sejam relatadas com frequência pela dificuldade na captura precisa dessas informações. Dessa forma, no presente trabalho, a opção da inclusão somente de pacientes não cirúrgicos foi tomada para que pudéssemos excluir vieses que observamos em trabalhos em que foram incluídos pacientes operados. Neste caso, a resposta dos tecidos normais à RT/QT poderia ser afetada pelas sequelas cirúrgicas, como alteração da vascularização, limitações de abertura de boca, disfunções esofágicas, dor e remoção das glândulas salivares.

Em relação às características demográficas da nossa amostra, houve predominância de indivíduos do sexo masculino (90,30%), com história de tabagismo/etilismo (85,3% e 78,1%, respectivamente), e sem co-morbidades significantes. Quanto às características tumorais, a maioria deste grupo de pacientes apresentou como sítio primário a faringe (65,8%), tipo histológico CEC (82,9%) e estadios III/IV (90,3%). Chen et al. ⁽⁶³⁾, em um estudo que avaliou a incidência da toxicidade após RT/QT em pacientes portadores de CCP operados e não operados em 3 e 6 meses após término do tratamento, verificaram que a amostra estudada apresentou 52% de pacientes submetidos à RT definitiva com técnica convencional, 56% à RT/QT concomitante. Houve predomínio do sexo masculino (66%), idade entre 25-93 anos (mediana de 58 anos), e a orofaringe foi o sítio primário mais acometido. Assim, constatamos que os resultados referentes aos dados demográficos, tumorais e do tratamento dos nossos pacientes estão de acordo com a literatura.

Muitos sistemas têm sido propostos para avaliação e graduação dos efeitos tardios provocados pela RT. Entretanto, a maioria dos estudos baseia-se na escala de morbidade tardia da radiação do RTOG/EORTC ^(41, 63-67). Igualmente, não há consenso sobre o melhor método para quantificar estes efeitos e como melhor agrupar todas as complicações em um sistema único de avaliação.

De acordo com os resultados do nosso estudo, que também foi utilizado o CTC – RTOG/EORTC como sistema de avaliação, os efeitos tardios em tecido ósseo, esôfago, articulação têmporo – mandibular e paladar não ocorreram com frequência significativa e durante o período médio de seguimento de 17,1 meses, houve a predominância de complicações tardias leves (graus 0 e 1). Alguns autores ⁽⁶⁸⁾ relataram danos esofágicos e perda de paladar, como alterações tardias significantes após RT/QT, com dose média de 70 Gy, tempo médio de seguimento de 20 meses. Nossos achados corroboram os de Citrin et al. 2009, que avaliaram pacientes submetidos à QT e RT concomitante para o tratamento de CCP, estadio III e IV, e observaram que a grande maioria das toxicidades tardias avaliadas pelo sistema do RTOG apresentava-se com graus 1 ou 2.

De acordo com os nossos resultados, as graduações moderadas e severas (grau ≥ 2), ocorreram de forma significativa para as complicações tardias em glândulas salivares e na mucosa oral, provavelmente, devido aos campos de radiação grandes que incluem certo volume de glândulas salivares, além da combinação com a QT. Outro estudo, realizado por Fallai et al. ⁽⁶⁹⁾, que examinou diferentes esquemas radioterápicos, com doses que variaram de 64 a 70 Gy, para o tratamento de carcinoma locorregional avançado da orofaringe, também descreveu a predominância de graus ≥ 2 para os efeitos tardios em glândulas salivares e mucosa. Este fato, possivelmente deve-se à extensão da doença, que exige tratamento mais agressivo, com campos de radiação grandes e que incluem certo volume de glândulas salivares, além da combinação com a QT.

Em relação ao acompanhamento odontológico, a maioria dos pacientes (53,6%) foi submetida a cuidados prévios, à terapia oncológica. Como condição odontológica atual, constatou-se que dos pacientes dentados (53,6%), 40,9% apresentaram cárie dentária e 22,7% doença periodontal. Embora essas complicações sejam frequentemente relatadas, há ainda uma importante discussão sobre o esclarecimento da ação direta ou indireta da radiação ou da disfunção salivar sobre estas condições.

Pesquisas têm sugerido que a RT pode levar a alterações na composição da saliva, devido à diminuição da imunoglobulina A, do pH e da concentração de bicarbonato na saliva, propiciando ainda um ambiente favorável ao desenvolvimento microbiano ⁽⁷⁰⁾. Há também o relato quanto ao aumento da ocorrência de infecção periodontal devido a hipossalivação radio-induzida, aumento da síntese de colágeno que resulta em fibrose, e concomitante acúmulo excessivo de placa bacteriana e da microbiota patogênica ^(13, 71).

Quanto ao fluxo salivar, nossos dados apontaram a xerostomia tardia como uma complicação relevante, com incidência de 80,5% dos casos avaliados e também, as complicações em glândulas salivares classificadas como moderadas e severas (graus 2 e 3) em 46,4% dos pacientes. A literatura indica a xerostomia como o efeito tardio mais comum nos pacientes tratados com RT e/ou QT para os tumores de cabeça e pescoço ⁽⁷²⁾, com incidência de 77,8% a 93% ^(12, 68, 73-74). Esses resultados evidenciam a importância desta sequela e do desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas.

A avaliação da xerostomia, através do sistema proposto por Eisbruch et al. ⁽⁴⁸⁾, de acordo com os nossos dados, evidenciou uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,001$) entre o baixo fluxo de saliva e complicações tardias moderadas e severas (grau ≥ 2) para as glândulas salivares.

É conhecido o fato de que a relação entre os sintomas da xerostomia e a mensuração do fluxo salivar é difícil de ser avaliada. A sensação subjetiva de boca seca não está necessariamente relacionada às medidas objetivas de saliva ⁽⁴⁶⁾. Por isso o sistema simplificado proposto por Eisbruch et al. ⁽⁴⁸⁾, com a finalidade de avaliar a xerostomia após RT e que mensura e avalia subjetivamente a xerostomia, foi utilizado. Os valores do fluxo salivar <0.1 mL/min (grave), 0.1 a 0.2 mL/min (moderada), e >0.2 mL/min (leve ou ausente), foram propostos como parâmetros para correlacionar as medidas objetivas aos sintomas relatados pelos pacientes ⁽⁷⁵⁾.

A importância da hipofunção das glândulas salivares sobre as demais complicações tardias é amplamente debatida na literatura. Sugere-se que a disfunção dessas glândulas pode constituir um fator que influencia a severidade das alterações tardias da mucosa. Nosso estudo demonstrou que para fluxos salivares mais baixos, isto é, menores que $0,03$ mL/min, o RR da ocorrência significativa da reação tardia

severa em mucosa (grau ≥ 2) variou de 7,1 a 8,3 ($p = 0,001 / <0,001$, para saliva não estimulada e estimulada, respectivamente). Para hipofluxos salivares menos severos, da ordem de 0,09 mL/min, o RR para a reação tardia em mucosa variou de 4,3 a 4,8 ($p = 0,032 / 0,017$, para saliva não estimulada e estimulada, respectivamente). Tais resultados indicam a hipofunção salivar como um fator de risco independente para a gravidade da reação tardia em mucosa oral.

O estudo de, Kaplan, Zuk-Paz, e Wolf ⁽⁷⁶⁾, avaliou as alterações em mucosa oral em pacientes com diferentes patologias que cursavam com hipofunção das glândulas salivares. Os autores verificaram que o grupo de pacientes submetido à RT apresentou maior frequência de alterações em mucosa (94%). No entanto, não encontramos, na literatura, algum estudo que mostre um ponto de corte objetivo para o fluxo salivar, que aponte a gravidade da reação tardia em mucosa, e oriente à tomada de medidas para a manutenção de níveis razoáveis de saliva e preventivas de lesão em mucosa.

Em relação à QT, existe ainda muita controvérsia na literatura sobre o quanto essa terapia afetaria na incidência das complicações orais tardias ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Estudos recentes sugerem que as alterações, especificamente em mucosa oral, ocorrem de forma aguda, e que a cicatrização se inicia logo após o término da toxicidade da droga. Ao contrário, a RT induz, na mucosa, a alterações agudas e tardias como resultado da atrofia epitelial, fibrose dos tecidos, sensibilidade neurológica, e/ou neuropatias as quais pode predispor os tecidos orais a danos ou ulcerações traumáticas ⁽⁷⁰⁾. Certamente, essas alterações podem ser minimizadas em decorrência dos avanços biotecnológicos na radioterapia e na farmacologia, que permitem tratamentos cada vez mais precisos e com menos toxicidade aos tecidos normais. Porém, tais abordagens ainda não estão disponíveis para todos, especialmente em países em desenvolvimento.

A percepção do paciente para a complicação mais debilitante tem sido relatada, mais frequentemente, para a ocorrência das reações agudas através de questionários de qualidade de vida ⁽⁷⁷⁾. Entretanto, a experiência da condição mais debilitante para o paciente, após o tratamento, não tem sido claramente verificada e não está relatada nos estudos que avaliam a qualidade de vida. Nossos dados mostraram que o efeito considerado como mais debilitante pelos pacientes foi a xerostomia (58,7% dos pacientes). Ao nosso ver, é importante considerar a percepção do paciente, pois esta

pode auxiliar no reconhecimento de outras complicações direta ou indiretamente relacionadas especialmente à xerostomia.

Em virtude do exposto, nossos resultados mostraram que as características demográficas do tumor e do tratamento não constituíram fatores de risco significantes para o desenvolvimento e gravidade das lesões orais tardias. Em relação às características tumorais e do tratamento, acreditamos que isso ocorreu devido ao fato da maioria dos pacientes da amostra apresentar estadiamento avançado (III/IV) e não termos comparado com estadios iniciais. A maioria das sequelas apresentou predomínio de graduações leves de acordo com o CTC – RTOG/EORTC. No entanto, entre as sequelas classificadas como moderadas ou graves, as mais predominantes ocorreram em glândulas salivares, mucosa oral e paladar foram as que apresentaram maior frequência de graus moderados e severos. Nossos dados evidenciaram ainda, que hipofluxos salivares menores (<0,03 mL/min e <0,09 mL/min) aumentam de 4,3 a 8,3 vezes o risco relativo de alterações graves em mucosa oral. Achado que reforça a importância do segmento desses pacientes após RT/QT, com especial atenção ao exame odontológico e acompanhamento do fluxo salivar com realização periódica de sialometria, além de estratégias para manter adequada lubrificação da mucosa oral, mesmo meses após término do tratamento. Essas medidas simples de custo relativamente baixo, podem minimizar, consideravelmente, as complicações tardias em mucosa oral e implementar a qualidade de vida destes pacientes.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente trabalho nos permite concluir que:

- 1 - De acordo com os critérios do CTC versão 2.0 – RTOG/EORTC, a maioria dos pacientes apresentou graduações leves (graus 0 e 1) para os parâmetros estudados. Entre as seqüelas moderadas e severas, as mais freqüentes ocorreram em glândulas salivares, mucosa oral e paladar;
- 2 - Os dados demográficos, tumorais e do tratamento não apresentaram significância estatística para o desenvolvimento e gravidade das alterações orais tardias observadas;
- 3 – O baixo fluxo salivar aumentou de 4,3 a 8,3 vezes o RR para o desenvolvimento de reação tardia grave em mucosa, indicando o hipofluxo salivar como um fator de risco independente para a gravidade desta complicação.
- 4 - A sensação de boca seca (xerostomia) foi considerada pelos pacientes como a seqüela tardia mais debilitante.

Anexo 1 – Quadro do Common Toxicity Criteria (CTC) versão 2.0 - RTOG / EORTC – Esquema de Gradação da Morbidade Tardia por Radiação sistema de avaliação – Anexo IV.

Esquema de Gradação da Morbidade Tardia por Radiação RTOG/EORTC

Uso para evento adverso que ocorre 90 dias após a radioterapia.

Evento Adverso	GRAU				
	0	1	2	3	4
Gradação de Morbidade Tardia pela Radiação - Bexiga	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira atrofia epitelial / telangiectasia menor (hematúria microscópica)	Frequência moderada / telangiectasia generalizada / hematúria intermitente macroscópica	Frequência severa e disúria / telangiectasia severa generalizada (frequentemente com petéquias); hematúria frequente; redução da capacidade da bexiga (< 150 ml)	Necrose / bexiga contraída (capacidade < 100 ml) / cistite hemorrágica severa
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Osso	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Assintomática; não há retardamento do crescimento; densidade óssea reduzida	Dor moderada ou sensibilidade; retardamento no crescimento; esclerose óssea irregular	Dor severa ou sensibilidade; interrupção total do crescimento ósseo; esclerose óssea densa	Necrose / fratura espontânea
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Cérebro	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Cefaléia leve; ligeira letargia	Cefaléia moderada; intensa letargia	Cefaléia severa; disfunção severa do SNC (perda parcial de força ou discinesia)	Convulsões ou paralisia; coma
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Esôfago	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Fibrose leve; ligeira dificuldade em engolir sólidos; não há dor ao engolir	Incapaz de comer sólidos normalmente; engole alimentos semi-sólidos; pode-se indicar dilatação	Fibrose severa; capaz de engolir somente líquidos; pode ter dor ao engolir; necessário fazer dilatação	Necrose / perfuração; fistula
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Olhos	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Catarata assintomática; ulceração corneana menor ou ceratite	Catarata sintomática; ulceração corneana moderada; retinopatia menor ou glaucoma	Queratite severa; retinopatia severa ou descolamento; glaucoma severo	Panofalmite; cegueira
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Coração	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Assintomático ou sintomas leves; inversão transitória da onda T e alterações no segmento ST; taquicardia sinusal > 110 (ao repouso)	Angina moderada ao esforço; pericardite leve; tamanho normal do coração; onda T anormal persistente e alterações segmento ST; QRS de baixa amplitude	Angina severa; derrame pericárdico; pericardite constritiva; insuficiência cardíaca moderada; aumento cardíaco; anormalidades ECG	Tamponamento / insuficiência cardíaca severa / pericardite constritiva severa

Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Articulações	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Rigidez articular leve; ligeira limitação do movimento	Rigidez moderada; dor articular intermitente ou moderada; limitação moderada do movimento	Rigidez severa da articulação; dor com limitação severa do movimento	Necrose/ fixação completa
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Rins	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Albuminúria transitória; não há hipertensão; deficiência leve da função renal; uréia 25-35 mg%; creatinina 1,5-2,0 mg%; depuração da creatinina > 75%	Albuminúria moderada persistente (2+); hipertensão leve; não há anemia relacionada; insuficiência moderada da função renal; uréia > 36-60 mg%; depuração da creatinina > 50-74%	Albuminúria severa; hipertensão severa; anemia persistente (< 10 g%); insuficiência renal severa; uréia > 60 mg%; creatinina > 4 mg%; depuração da creatinina < 50%	Hipertensão maligna; coma urêmico / uréia > 100%
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Laringe	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Rouquidão; ligeiro edema aritenóide	Edema aritenóide moderado; condrite	Edema severo; condrite severa	Necrose
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Fígado	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Lassidão leve; náusea; dispesia; função hepática ligeiramente anormal	Sintomas moderados; testes de função hepática ligeiramente anormais; albumina sérica normal	Insuficiência hepática incapacitante; testes de função hepática excessivamente anormais; baixa albumina; edema ou ascite	Necrose / coma hepático ou encefalopatia
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Pulmão	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Assintomático ou sintomas leves (tosse seca); sinais radiográficos leves	Fibrose sintomática moderada ou pneumonite (tosse severa); febre baixa; sinais radiográficos focais	Fibrose sintomática severa ou pneumonite; alterações radiográficas densas	Insuficiência respiratória severa / O ₂ contínuo / ventilação assistida
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia da Membrana mucosa	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira atrofia e secura	Atrofia moderada e telangiectasia; pouco muco	Atrofia pronunciada com secura completa; telangiectasia severa	Ulceração
Graduação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Glândulas salivares	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira secura da boca; boa resposta à estimulação	Secura moderada da boca; má resposta à estimulação	Secura completa da boca; não há resposta à estimulação	Fibrose

Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia – Pele	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira atrofia; alteração da pigmentação; uma certa perda de pêlos	Atrofia focal; telangiectasia moderada; perda total dos pêlos	Atrofia pronunciada; telangiectasia excessiva	Ulceração
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Intestino delgado/grosso	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Diarréia leve; cólicas leves; evacuação 5 x dia; ligeira secreção retal ou sangramento	Diarréia moderada e cólica; evacuação > 5 x ao dia; muco retal excessivo ou sangramento intermitente	Obstrução ou sangramento, requer cirurgia	Necrose/perfuração fistula
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Medula espinhal	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Síndrome de Lhermitte leve	Síndrome de Lhermitte severa	Achados neurológicos objetivos no ou abaixo do nível espinhal tratado	Mono, para, tetraplegia
Gradação de Morbidade Tardia por Radioterapia - Tecido subcutâneo	Nenhuma alteração com relação ao pré-tratamento	Ligeira endureção (fibrose) e perda de gordura subcutânea	Fibrose moderada, mas assintomática; ligeira contração do campo; < 10% de redução linear	Severa endureção e perda de tecido subcutâneo; contração do campo > 10% da medição linear	Necrose
Radiação – Outros (Especificar, ___)	Nenhum	Leve	Moderado	Severo	Risco de vida ou incapacitante

Anexo 2 – Escala de Karnofsky.

Capaz de realizar atividades normais e trabalhar; não necessita de cuidados especiais.	100	Normal nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença.
	90	Capaz de realizar atividades normais; sinais e sintomas menores da doença.
	80	Atividades normais com esforço; alguns sinais e sintomas da doença.
Incapaz de trabalhar; capaz de viver em casa e necessitar de maiores cuidados pessoais; variando na quantidade de assistência necessitada.	70	Capaz de se cuidar; incapaz de realizar atividades normais ou realizar trabalho ativo.
	60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de se cuidar na maioria das necessidades pessoais.
	50	Requer assistência considerável e freqüentes cuidados médicos.
Incapaz de cuidar de si mesmo; requer cuidados que sejam como de instituições ou hospitalares; a doença pode estar progredindo rapidamente.	40	Incapacitado; requer cuidados especiais e assistência.
	30	Severamente incapacitado; é indicada internação hospitalar embora a morte não seja eminente.
	20	Muito doente; necessita internação hospitalar; é necessário tratamento ativo de suporte.
	10	Moribundo; processo fatal progredindo rapidamente.
	0	Morto.

Anexo 3 – Instrumento de avaliação da pesquisa.

Questionário de Avaliação

NOME		
ENDEREÇO		
PROCEDÊNCIA	NACIONALIDADE	
TELEFONE	DATA NASC.	IDADE
Nº RT	Nº RH	
SEXO <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	COR <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Negra	
GRAU DE ESCOLARIDADE	PROFISSÃO	

HISTÓRICO DO PACIENTE

Diabetes sim não Hipertensão sim não

Outra doença? _____

Medicamentos em uso: _____

Etilismo social	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tabagismo prévio	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Etilismo prévio	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Nº cigarros/dia	Tempo consumo
<input type="checkbox"/> Parou	Quanto/semana		
Etilismo atual	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tabagismo atual	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Parou	Quanto/semana	Nº cigarros/dia	Tempo consumo

Sítio 1o – Tumor	Tratamento
<input type="checkbox"/> Cavidade Oral _____	<input type="checkbox"/> RT exclus.
<input type="checkbox"/> Faringe _____	<input type="checkbox"/> RT + QT
<input type="checkbox"/> Laringe _____	
<input type="checkbox"/> Tu Primário Oculco	Estadiamento Clínico T____ N____ M____
CEC grau _____	

Quimioterapia

neoadjuvante concomitante adjuvante

Quimioterápico: _____ Data Início QT ____/____/____

Radioterapia

Aparelho: _____ Área Irradiada: _____

Data Início RT ____/____/____ Data Término RT ____/____/____

Campo _____	Dose Fração RT _____ cGy/dia	Dose Total RT _____ Gy	Nº Frações _____
Campo _____	Dose Fração RT _____ cGy/dia	Dose Total RT _____ Gy	Nº Frações _____

Nº total dias/área _____ Nº campos/área/dia _____ Nº total de campos _____

	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
MUCOSA					
GLAND. SALIVAR					
ESÔFAGO					
TECIDO ÓSSEO					
ARTICULAÇÃO					
PALADAR					

PALADAR

Percepção de alteração de paladar após RT

- sem alteração do paladar
 paladar distorcido
 perda completa
 diminuiu alimentação por ter o paladar comprometido

Não distingue: doce salgado amargo ácido

	100-90	80-70	60-50	40-30	20-10
KARNOFSKY					

ALTERAÇÕES DENTÁRIAS

- Possui dentes em boca? sim não
 Usa dentadura ou prótese parcial removível? sim não
 Fez acompanhamento odontológico? antes da RT durante RT após RT não fez
 Utilizou algum bochecho ou saliva artificial neste período pós RT? sim não
 Relato de cárie pós radiação sim não
 Relato de doença periodontal pós radiação sim não
 Outras alterações _____

Qual área com efeito mais DEBILITANTE:

- MUCOSA GLAND.SALIVAR ARTICULAÇÃO
 TEC. ÓSSEO ESÔFAGO PALADAR
 Outro _____

Por quê?

OBSERVAÇÕES:

XEROSTOMIA

A. Subjetiva

- Grau 1: Nenhuma alteração
 Grau 2: Secura que requer ingestão adicional de fluidos para engolir
 Grau 3: Secura que causa alteração da dieta, interferência no sono, na fala ou outras atividades

B. Objetiva

- Grau 1: Fluxo >0.2 mL/min
 Grau 2: Fluxo 0.1–0.2 mL/min
 Grau 3: Fluxo <0.1 mL/min

Sialometria Saliva não estimulada _____ ml Saliva estimulada _____ ml

Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: “**Alterações Orais Tardias da Radioterapia em Pacientes com Neoplasia Maligna de Cabeça e Pescoço**”

Estudo de Pesquisa

Este consentimento informado irá me orientar melhor sobre a pesquisa clínica, para que eu possa consentir ou não a minha participação.

Objetivo do Estudo

Após meu diagnóstico de câncer na região de cabeça e pescoço foi recomendada cirurgia, radioterapia e quimioterapia exclusivas ou associadas, por este constituir o tratamento mais indicado para minha doença. Fui orientado(a) de que durante e após a radioterapia poderiam ocorrer efeitos adversos agudos como: mucosite, xerostomia e alteração do paladar; ou tardios: cáries dentárias, xerostomia, alterações na mucosa, trismo, alteração do paladar, disfunção na deglutição e osteorradionecrose.

Este estudo, intitulado “Alterações Orais Tardias da Radioterapia em Pacientes com Neoplasia Maligna de Cabeça e Pescoço”, irá verificar se apresento e quais são as alterações orais tardias que apresento após ter sido submetido à radioterapia com ou sem quimioterapia, no Setor de Radioterapia da UNIFESP. Esta análise será realizada pela aluna da pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo, Aline Lima da Silva Deboni, Cirurgiã-Dentista.

Descrição dos Procedimentos

Será realizada uma entrevista para registrar meus dados sobre minhas características individuais, hábitos comportamentais, história médica e odontológica. Posteriormente, a pesquisadora irá realizar um exame clínico e questionário no qual avaliará mucosa, glândula salivar (quantidade de saliva), tecido ósseo, articulação, esôfago e paladar. Eu também terei minha saliva avaliada com e sem estimulação. A saliva não estimulada será coletada em tubos de coleta durante 5 minutos. E a saliva estimulada será coletada após a estimulação com uma solução de citrato 2% aplicada com cotonete nas bordas da minha língua. Este procedimento não apresentará nenhum risco.

Após estes procedimentos, eu não precisarei retornar mais para participar deste estudo, porém, caso eu apresente efeitos tardios nesta região serei encaminhado(a) pela pesquisadora para tratamento de suporte.

Benefícios

Este estudo me permitirá tomar conhecimento das alterações tardias que comprometem minha qualidade de vida após tratamento para câncer de cabeça e pescoço com cirurgia, radioterapia e quimioterapia exclusivas ou associadas, assim como serei acompanhado e orientado quanto ao tratamento ou método que amenize tais efeitos.

Participação Voluntária

A participação neste estudo é voluntária. Eu entendo que estou livre para reter meu consentimento em participar desta pesquisa caso não queira. A recusa em não participar não envolverá

nenhuma penalidade ou perda de benefícios em relação ao meu tratamento e continuarei a receber os cuidados e acompanhamento. Eu entendo que minha participação será voluntária.

Confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, mantendo, portanto confidencialidade, sigilo e privacidade das informações.

A pesquisadora estará à disposição para qualquer esclarecimento nos 55764007 ou 55764009, via email: alils@ig.com.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, fax: 5539-7162 – e-mail: cepunifesp@epm.br.

Acredito ter sido suficientemente informado pela pesquisadora, Aline Lima da Silva Deboni, a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Alterações Orais Tardias da Radioterapia em Pacientes com Neoplasia Maligna de Cabeça e Pescoço. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, assim como a disponibilidade de orientações sobre o assunto pesquisado.

Li tudo acima descrito, questioneei quando tive dúvidas, recebi respostas sobre o que não tinha entendido e estou disposto(a) a dar meu consentimento para participar deste programa. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

_____ Data: __/__/__
Assinatura do sujeito da pesquisa
Nome: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data: __/__/__
Assinatura do pesquisador (carimbo)

Anexo 5 – Sialometria

MÉTODO DE COLETA DA SALIVA - SIALOMETRIA

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 97-09)

Coleta de Saliva Não Estimulada

Durante toda a coleta, os pacientes deverão permanecer sentados com olhos abertos e com a cabeça ligeiramente inclinada para frente, devendo ser instruídos a diminuir os movimentos orofaciais assim como não influenciar o fluxo salivar (como se estivesse sugando ou engolindo). Antes da coleta, os pacientes serão orientados a engolir toda saliva da boca.

_Os pacientes deverão ser instruídos a deixar acumular saliva no assoalho bucal por 60 segundos sem engolir. E então, deverão cuspir a saliva acumulada em um tubo de coleta graduado em mililitros (ml).

_O paciente deverá repetir este procedimento por mais quatro vezes, num total de cinco minutos. Os sujeitos deverão ser orientados a não engolir durante todo o procedimento de coleta (5 minutos).

Esta avaliação será feita após realização da entrevista com o paciente.

Coleta de Saliva Estimulada

Para estimular o fluxo salivar será utilizado o método gustatório pois a estimulação mecânica poderia ser diferente em pacientes dentados e edêntulos.

A técnica utilizada conta com a utilização de uma solução de citrato de sódio 2% aplicada nas bordas laterais do dorso da língua da seguinte maneira:

_O paciente irá primeiramente esvaziar a boca de qualquer saliva ou muco. Pode ser necessária uma gaze para remover o material mais viscoso.

_Será aplicada a solução de citrato de sódio 2% com cotonete, bilateralmente na parte lateral da língua, cinco vezes durante dois minutos (0,30,60,90 e 120 segundos).

_Deverá ser removida da boca toda a solução de citrato 2%.

_A saliva deverá então ser coletada durante cinco minutos, como na coleta da saliva não estimulada.

Anexo 6 - Material impresso de orientação

COMPLICAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA

A radioterapia (concomitante ou não a quimioterapia) é uma importante modalidade terapêutica para os tumores de cabeça e pescoço. O objetivo principal da radioterapia é reduzir o tumor, entretanto, apesar de todos os cuidados no planejamento e tratamento, áreas próximas do tumor como glândulas salivares, mucosa oral e maxilares recebem alguma dose de radiação. Os danos podem ser permanentes ou transitórios, assim, durante, imediatamente e após o término do tratamento, o paciente pode apresentar seqüelas que podem afetar a sua qualidade de vida.

As complicações orais crônicas mais freqüentes são:

Xerostomia Sensação de "boca seca" pela alteração da secreção de saliva, que tem papel fundamental na proteção dos dentes. Esta diminuição também causa desconforto na alimentação e na fala.

Cárie de radiação Cáries dentárias que ocorrem após o tratamento, principalmente em função da diminuição do fluxo salivar.

Alteração de paladar Distorção ou perda do gosto pelo doce, salgado, azedo e/ou amargo. Muitas vezes afetam a dieta e a nutrição (diminui a vontade de comer o alimento, pois não sente o gosto).

Trismo Espasmos e contração dos músculos que fazem a abertura da boca, causando limitação na abertura.

Alterações na mucosa Ulcerações, fibrose ou atrofia da mucosa da boca (bochechas).

Osteorradionecrose Necrose dos osso mandíbula/maxila, causando exposição do osso e dor no local. Pode ser causada por exemplo, pela extração dentária ou uso de próteses mal adaptadas, após RT.

Como reduzir os riscos das complicações?

Seguindo as seguintes recomendações:

Realizar uma boa higiene bucal

e apresentar dentes em boca, utilizar fio dental, enxaguatório fluoretado sem álcool e fazer uma excelente escovação dos dentes e da língua.

Caso use dentadura ou prótese parcial removível, também deve ter muito cuidado com a higiene das próteses e procurar o dentista se elas estiverem mal adaptadas e causando feridas na boca;

reduzir a ingestão de alimentos cariogênicos (como os doces, por exemplo);

consultar regularmente o cirurgião – dentista (realizar profilaxia dentária pelo menos a cada 6 meses);

ingerir líquidos (água) com freqüência conforme orientação médica;

não realizar extrações dentárias/cirurgias gengivais após ter feito a radioterapia, sem antes entrar em contato com o radioterapeuta responsável;

caso apresente alguma queixa dentária ou problema evidenciado nesta avaliação, seguir as orientações dadas pelo profissional.

Anexo 7 - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital São Paulo

São Paulo, 4 de abril de 2008
CEP 0278/08

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) ALINE LIMA DA SILVA DEBONI

Co-Investigadores: Helena Regina Comodo Segreto; Onivaldo Cervantes; Roberto Araújo Segreto (orientador)

Disciplina/Departamento: Radioterapia da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Alterações orais tardias da radioterapia em pacientes portadores de neoplasia maligna de cabeça e pescoço".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem risco, desconforto leve com coleta de saliva.

OBJETIVOS: Verificar quais são as complicações orais tardias mais frequentes em pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço submetidos à RT com ou sem QT, classificando-as de acordo com os critérios do CTC versão 2.0 e caracterizar o perfil destes pacientes relacionando características individuais, características do tumor e do tratamento instituído.

RESUMO: Serão incluídos no estudo pacientes que apresentaram diagnóstico histológico de carcinoma epinocelular em cavidade oral, faringe, laringe e tumores primários ocultos com metástase cervical (TX), com idade maior ou igual a 18 anos e índice de escala de Karnofsky maior ou igual 60. Também serão considerados elegíveis os pacientes submetidos à RT associada ou não a QT, durante o período compreendido entre janeiro a 31 de dezembro de 2007, tendo 90 dias como limite mínimo de término da RT. Os pacientes serão contatados para comparecerem ao Setor de Radioterapia, para avaliação clínica e exame físico. Também serão revisados os prontuários médicos de todos os pacientes incluídos no estudo. Serão registrados no questionário de avaliação, as características individuais dos pacientes como hábitos comportamentais, história médica e odontológica, as características do tumor, características do tratamento e as alterações referentes à mucosa, glandular salivar, tecido ósseo, articulação, esôfago e paladar. Para verificar o grau dos efeitos tardios será utilizada a escala de avaliação de morbidades tardias de radiação, indicada pelo sistema "Common Toxicity Criteria" (CTC), versão 2.0. Além da avaliação clínica, será avaliada a medida do fluxo salivar (sialometria). De acordo com os efeitos apresentados pelos pacientes após o término do exame, os mesmos serão orientados e encaminhados para a realização do tratamento ou suporte caso seja necessário. Os dados obtidos serão submetidos à análise estatística.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Devido à importância da reação tardia do tecido normal após a radioterapia exclusiva ou concomitante à quimioterapia em cabeça e pescoço para a qualidade de vida do paciente, a finalidade

deste estudo é verificar quais são os efeitos tardios mais frequentes em nossa população, utilizando dados referentes às alterações dessa região que constam no sistema de gradação do CTC versão 2.0.

MATERIAL E MÉTODO: descritos os procedimentos, que serão realizados por equipe especializada.

TCLE: apresentado adequadamente.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento específico.

CRONOGRAMA: 03 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 4/4/2009 e 4/4/2010.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Omar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

CEP 0278/08

Anexo 8 - Características da população em estudo.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Sítio do Tumor	Tratamento	RT (dose total) (Gy)	Término da RT	Seguimento (meses)
1	M	52	faringe	Radio+Quimio	70	29.09.05	51
2	M	77	faringe	Radio+Quimio	70	30.11.05	42
3	M	49	faringe	Radio+Quimio	70	30.12.05	49
4	M	51	faringe	Radio+Quimio	70	28.02.05	51
5	M	22	faringe	Radio+Quimio	70	18.04.06	45
6	M	65	faringe	Radio exclusiva	70	19.12.06	23
7	F	75	faringe	Radio+Quimio	70	24.11.06	27
8	M	52	faringe	Radio+Quimio	70	29.11.06	28
9	M	64	faringe	Radio+Quimio	70	27.04.07	22
10	M	79	laringe	Radio+Quimio	70	22.06.07	24
11	O	19	faringe	Radio+Quimio	70	20.06.07	15
12	M	51	oculto	Radio+Quimio	70	30.08.07	12
13	F	66	laringe	Radio+Quimio	70	10.01.08	9
14	M	59	oculto	Radio+Quimio	70	04.10.07	10
15	M	58	faringe	Radio+Quimio	70	06.11.07	24
16	M	51	faringe	Radio+Quimio	70	21.12.07	11
17	M	62	laringe	Radio+Quimio	70	27.12.07	11
18	M	48	laringe	Radio+Quimio	70	16.01.08	22
19	M	69	faringe	Radio+Quimio	70	03.10.07	25
20	M	95	cavidade oral	Radio exclusiva	70	04.01.08	24
21	M	63	faringe	Radio+Quimio	70	18.04.08	10
22	M	52	faringe	Radio+Quimio	70	12.05.08	21
23	M	52	faringe	Radio+Quimio	70	30.04.08	20
24	M	61	faringe	Radio+Quimio	70	04.06.08	8
25	M	49	laringe	Radio exclusiva	70	25.07.08	18
26	M	67	oculto	Radio+Quimio	70	11.08.08	7
27	M	80	oculto	Radio exclusiva	70	05.09.08	9
28	M	61	faringe	Radio+Quimio	70	31.10.08	7
29	M	64	faringe	Radio+Quimio	70	05.12.08	6
30	M	75	faringe	Radio+Quimio	70	10.12.08	6
31	M	63	cavidade oral	Radio+Quimio	70	06.01.09	4
32	M	53	faringe	Radio+Quimio	70	12.01.09	5
33	M	56	faringe	Radio+Quimio	70	07.01.09	4
34	M	64	faringe	Radio+Quimio	70	14.01.09	12
35	M	74	laringe	Radio+Quimio	70	30.01.09	5
36	F	75	oculto	Radio exclusiva	70	17.02.09	6
37	M	51	faringe	Radio+Quimio	50	29.01.09	5
38	M	64	faringe	Radio+Quimio	70	02.03.09	7
39	M	67	laringe	Radio+Quimio	70	24.07.09	6
40	M	59	faringe	Radio exclusiva	70	30.06.09	6
41	M	77	faringe	Radio exclusiva	70	17.07.09	6

8 REFERÊNCIAS

1. Specht L. Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem. *Support Care Cancer* 2002; 10: 36–39.
2. Döbrössy L. Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24: 9–17.
3. NCI. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. Head and neck Cancer. Disponível na internet por: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck>. Arquivo capturado em 19 de setembro 2008.
4. INCA. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
5. Carvalho, MB. et al. Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia. São Paulo: Editora Atheneu, vol. 1, 2001.
6. Barash A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontology* 2000 2007; 44: 44–54.
7. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 175–183.
8. Harari PM. Promising new advances in head and neck radiotherapy. *Annals of Oncology* 2005; suppl 6, 16: vi13–vi19.
9. Kawashina M. Chemoradiotherapy for head and neck cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004; 9:421–434.
10. Al-Sarraf M et al. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 37(4): 777-782.
11. Pignon JP et al. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an Update. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; suppl, 69 (2): S112–S114.

12. Chua DTT, Tian Y, Wei WI. Late oral complications following radiotherapy for head and neck cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(9): 1215-1224.
13. Vissink A. et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(3): 199-212.
14. Rubira CMF et al. Avaliação de algumas seqüelas bucais pós-radioterapia em pacientes tratados de neoplasias de cabeça e pescoço. *Braz Oral Res* 2007; 21(3): 272-277.
15. Whithers, RH. Biologic basis for altered fraction schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-2095.
16. Newlin HE et al. Concomitant weekly cisplatin and altered fractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2010; 116: 4533-4540.
17. Stone HB et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003; 4: 529-536.
18. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 47 (1): 1–12.
19. Dijkstra PU, Kalka WWI, Roodenburg JLN. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncology* 2004; 40: 879–889.
20. Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9: S84–S91.
21. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res* 2006; 85(7): 608-611.
22. Nguyen NP et al. Dysphagia severity following chemoradiation and postoperative radiation for head and neck cancer. *Eur J Radiol* 2006; 59: 453–459.
23. Denis F. et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55(1): 93-98.
24. RTOG/EORTC - Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer. Late Radiation Morbidity Scoring Schema

Disponível por: <http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html>. Arquivo capturado em 13 de fevereiro de 2008.

25. CTC - Common Toxicity Criteria. CTC Version 2.0. Appendix IV. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme. Disponível na internet por: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf. Arquivo capturado em 13 de fevereiro de 2008.
26. CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events. Disponível na internet por: ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf. Arquivo capturado em 13 de fevereiro de 2008.
27. CTEP. Cancer Therapy Evaluation Program. Disponível na internet por: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>. Arquivo capturado em 13 de fevereiro de 2008.
28. Saad ED et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. Apêndice IV. Rev Bras Cancerol 2002; 48(1): 63-96.
29. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer. Surg Oral Oncol 2009; 45: 394-401.
30. AHNS. American Head and Neck Society. Disponível na internet por: <http://www.ahns.info/>. Arquivo capturado em 13 de fevereiro de 2008.
31. Gallegos-Hernández JF. Head and neck cancer. Risk factors and prevention. Cir Cir 2006; 74(4):287-93.
32. McMahon S, Chen AY. Head and neck cancer. Cancer Metastasis Rev 2003; 22:21-24.
33. Bentzen SM et al. Increasing toxicity in nonoperative head and neck cancer treatment: Investigations and interventions. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007; suppl, 69(2): S79-S82.
34. Grégoire V et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. The Oncologist 2007; 12(5): 555-564.
35. Langendijk JA. New developments in radiotherapy of head and neck cancer: Higher precision with less patient discomfort? Radiotherapy and Oncology 2007; 85: 1-6.

36. Muriel PV. The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology. *Clin Trans Oncol* 2006; 8(2):83-93.
37. Perez C, Brady L, Halperin E. *Principles and Practice of Radiation Oncology.*; 5. ed., Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
38. Alexei Degterev & Junying Yuan Expansion and evolution of cell death programmes. *Nature Rev Mol Cell Biol* May 2008; 9:378-390.
39. Kerr, J. F., Wyllie, A. H., Currie, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239–257.
40. Zackrisson B, Mercke C, Strander H et al. A Systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2003; 42 (5): 443-461.
41. Hoeller U et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55(4):1013-1018.
42. Kent ML et al. Radiation-Induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2008; 16: 305-309.
43. Perlmutter MA et al. Functional outcomes after treatment of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:887-891.
44. Meirovitz A et al. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 66(2):445-453.
45. Eisbruch A et al. The Prevention and treatment of radiotherapy-Induced xerostomia. *Seminars Radiat Oncol* 2003; 13(3):302-308.
46. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 207-225.
47. Bjordal K et al. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 847-855.
48. Eisbruch A et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Seminars Radiat Oncol* 2003; 13(3): 226-234.

49. Vissink et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 78(4):983-991.
50. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. *Head Neck* 2006; 29:58-63.
51. Chao KSC et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 61: 275-280.
52. Bussels B et al. Dose-response relationships within the parotid gland after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73: 297-306.
53. Jellema AP et al. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 69(3):751-760.
54. Li Z et al. Decreased saliva secretion and down-regulation of AQP5 in submandibular gland in irradiated rats. *Radiation Research* 2007; 165: 678-687.
55. Wang CJ et al. The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2005; 115(8):1458–1460.
56. Prott FJ et al. Long-term alterations of oral mucosa in radiotherapy patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54(1): 203-210.
57. Cheng SJ et al. A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 64(1): 90-97.
58. Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001; 9: 575-580.
59. Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncology Nurs* 2005; 9: 584-591.

60. Radiation Therapy Oncology Group. A phase III study to test the efficacy of the prophylactic use of oral pilocarpine to reduce hyposalivation and mucositis associated with curative radiation therapy in head and neck cancer patients. RTOG97-09. Philadelphia, PA: Radiation Therapy Oncology Group, 1999. Disponível por: www.rtog.org/members/protocols/97-09/97-09.pdf. Arquivo capturado em 20 de Janeiro de 2010.
61. Adelstein DJ. Concurrent chemoradiotherapy in the management of squamous cell cancer of the oropharynx: Current standards and future directions. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; suppl, 69(2): S37-S39.
62. Furness S et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 9, CD006386.
63. Chen AM et al. Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2010; 32: 178-183.
64. Givens DJ et al. Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(12): 1209-1217.
65. Citrin D, Mansueti J, Likhacheva A. Long-term outcomes and toxicity of concurrent paclitaxel and radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 74(4): 1040-1046.
66. Power DA. Late effects of radiotherapy: how to assess and improve outcomes. *The British Journal of Radiology* 2005; 78: 150–152.
67. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31(5): 1141-1164.
68. Dirix P et al. Dysphagia after chemoradiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma: dose- effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 75 (2): 385-392.
69. Fallai et al. Long term results of conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus concomitant radiotherapy and chemotherapy in locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx. *Tumori* 2006; Jan-Fev, 92(1): 41-54.

- 70.** Fisher DJ, Epstein JB. Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. *Dental Clin N Am* 2008; 52: 39-60.
- 71.** Epstein JB, Stevensen –Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001; 37: 613-619.
- 72.** Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology* 2002; 16(5): 680-686.
- 73.** Yeh SA et al. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 62(3): 672-679.
- 74.** Fu KK et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 32(3): 577-588.
- 75.** Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2006; 66(4): 451-458.
- 76.** Kaplan I, Zuk-Paz L, Wolff A. Association between salivary flow rates, oral symptoms, and oral mucosal status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 235-41.
- 77.** Rose – Ped AM et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. *Cancer Nurs* 2002; 25(6): 461-465.

Abstract

Purpose: To assess the late oral complications (LOC) in non surgical head and neck cancer (HNC) patients, submitted to radiotherapy (RT) with or without chemotherapy (chemo). **Materials and Methods:** The average follow-up for HNC patients was 17.1 months. Five hundred fifteen charts from patients treated for HNC between 2005 and 2009 were reviewed and 41 non surgical HNC patients met the inclusion criteria. Salivary glands function was assessed using a simplified new grading system (NGSX) (Esibruch et al. 2003) and sialometry. Late effects were assessed using the Common Toxicity Criteria (CTC) - Radiotherapy and Oncology Group /European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) - Late Radiation Morbidity Scale. Data were submitted to statistical analysis. **Results:** There was a predominance of mild LOC complications among the variables studied. A statistical correlation was found for both unstimulated/stimulated salivary flow rates and the average CTC – RTOG/EORTC grades for the mucous membrane. The low salivary flow rates (<0.03 mL/min e <0.09 mL/min) were identified as a potential risk factor ($p < 0.005$) and an independent predictor for mucous membrane toxicity (for ≥ 2 grades). A significant correlation was also found between objective NGSX scores ($p = 0.001$) and CTC – RTOG/EORTC grades for salivary glands. Eighty five percent of the patients were classified as suffered from hyposalivation as well as 58,7% considered the dryness in the mouth the most debilitating complication. **Conclusions:** Considering the late effects assessed, the majority of patients presented mild graduation (0 and 1) according to CTC – RTOG/EORTC criteria; the demographic, tumor and treatment variables were not statistically significant for the development and severity of late oral complication; the salivary hipofunction increased from 4.3 to 8.3 times the RR for the occurrence of severe late mucosal reaction; xerostomia was considered the most debilitating complication after treatment. Data show the role of salivary hypofunction as an independet predictor for the severity of late mucous membrane complication.

Bibliografia consultada

Magalhães, MN. Lima, ACP. Noções de Probabilidade e Estatística. 2ª ed. São Paulo: IME-USP, 2000.