

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

XEROSTOMIA INDUZIDA
POR RADIOTERAPIA
DE CABEÇA E PESCOÇO

Wanessa Thomazia Nery Garcia

Manaus
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Wanessa Thomazia Nery Garcia

XEROSTOMIA INDUZIDA
POR RADIOTERAPIA
DE CABEÇA E PESCOÇO

Monografia apresentada à disciplina de
TCC II da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Amazonas,
como requisito parcial para obtenção
do título de Cirurgiã-dentista

Orientador Prof^o MSc José Eduardo Gomes Domingues

Manaus
2009

Wanessa Thomazia Nery Garcia

XEROSTOMIA INDUZIDA
POR RADIOTERAPIA
DE CABEÇA E PESCOÇO

Monografia apresentada à disciplina de
TCC II da Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal do Amazonas,
como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgiã-dentista.

Aprovada em 06 de Novembro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o MSc José Eduardo Gomes Domingues - UFAM
Prof^a Dr^a Juliana Viana Pereira - UFAM
Prof^a Dr^a Maria Augusta Bessa Rebelo - UFAM

DEDICATÓRIAS

Ao meu pai Odilon pelo amor, apoio e coragem para estar viajando por este mundo a fora, sacrificando-se, longe dos que o amam, para me dar a oportunidade de me dedicar exclusivamente aos estudos e concluir o ensino superior. Sem todo esse seu esforço, eu não teria chegado até aqui!

À minha mãe Edilene, por seu infinito amor e incentivo incondicional. Graças as suas repreensões associadas a pensamentos positivos, não permitiu que eu desistisse no meio do caminho. A senhora tinha razão: não vim ao mundo à toa, sou uma vitoriosa!

À minha avó Lusinete (*in memorium*), um exemplo de honestidade, vitalidade e perseverança para mim. Mesmo longe, se fez sempre presente. Muitas horas de sono me cedeu ao me ouvir nos momentos de angústia, no meio da madrugada, quando tentava decifrar minhas palavras misturadas a soluços e lágrimas. Por ter intercedido por mim, junto às forças invisíveis, através de suas poderosas preces. Por sempre ter me auxiliado a fazer a melhor escolha diante das minhas várias indecisões. Por ser a pessoa que mais acreditou em mim, sempre me encorajando ao dizer: Vamos lá, estou contigo! Tenha fé, vai dar certo!

À minha tia Deise que assumiu todas as difíceis tarefas citadas acima, depois que minha avó partiu. A senhora têm sido uma ótima guia!

Ao meu marido Miguel, que tive a felicidade de conhecer antes de iniciar essa caminhada. Por ter segurado a minha mão e me amparado durante as tempestades que enfrentei até aqui. Eu jamais teria conseguido essa vitória sem seu amor, carinho, dedicação e extrema paciência!

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, pela minha existência, pela força que me foi dada nos momentos em que necessitei e pela conquista do término de um ciclo e início de outros.

A minha família, por todo apoio recebido ao longo dessa jornada, mesmo estando longe, se faz presente em cada segundo da minha existência.

Ao meu orientador Prof^o MSc José Eduardo Gomes Domingues, pela paciência em me explicar os mesmos itens mais de duas vezes, por sempre atender minhas ligações nos momentos de dificuldade e por me acalmar quando eu estava desesperada, achando que não tinha mais jeito, com um sorriso, dizendo: Tem tempo ainda, se acalme!

Ao Prof^o Emilio Carlos Sponchiado Júnior, pelas instruções necessárias para elaboração deste trabalho durante as aulas da disciplina de TCC II.

Ao Prof^o Fernando José Herkrath, pela disposição em me atender numa manhã de domingo, para ler meu trabalho, me ajudando a excluir informações desnecessárias, me indicando sobre quais itens adicionar ao trabalho e me confortar ao dizer que eu estava indo bem, quando eu pensava que estava tudo errado.

A Universidade Federal do Amazonas pela oportunidade de estudo, crescimento intelectual e formação profissional.

Aos professores da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, por todos os ensinamentos ao longo desses cinco anos, especialmente aos do departamento de estomatologia, que me mostraram o quanto esta área é fascinante.

Aos companheiros de classe, que caminharam junto comigo; na cumplicidade dos momentos alegres e difíceis, por me auxiliarem a aprender como é importante saber lidar com diversos tipos de pessoas respeitando a individualidade de cada um, suas qualidades e defeitos.

Aos membros da banca examinadora por dispor de um pouquinho do seu tempo para lerem meu trabalho e colaborarem com meu crescimento profissional.

Muito obrigada!

Ninguém vai impedir o que Deus tem pra lhe dar,
Ninguém pode frustrar os planos do Senhor,
Se Deus determinou, está determinado,
Ninguém vai apagar o que Ele assinou.
Deus hoje, decretou vitória pra você,
Haja o que houver, você irá vencer,
Deus está no controle de tudo, e tem todo o poder.

Emerson Augusto

RESUMO

As neoplasias de cabeça e pescoço apresentam alta incidência em nosso país e, apesar dos inúmeros esforços para a realização do diagnóstico precoce, ainda são diagnosticadas tardiamente, implicando em prognósticos desfavoráveis e tratamentos mais agressivos. A radioterapia constitui-se numa modalidade de tratamento para estas neoplasias que apresenta bons resultados, porém acarreta no surgimento de sequelas como: dermatite, mucosite, xerostomia, perda do paladar, disfagia, ardência, trismo, cárie e osteorradionecrose. Dentre estas, a xerostomia é o sintoma mais frequente nos pacientes irradiados, resultando em danos na fisiologia bucal, tais como: dificuldade na mastigação, deglutição, fonação e aumento na prevalência de infecções como a candidose, cárie e doença periodontal. Sendo assim, é de fundamental importância a prevenção e o controle desses efeitos adversos bucais radioinduzidos, já que estes podem limitar o tratamento, levar à necessidade de interrupção temporária ou definitiva do tratamento e, dessa forma, comprometer adversamente o controle local do tumor e as taxas de sobrevida. Além disso, nos casos de interrupção com aumento do tempo total de tratamento, ocorrerá aumento significativo no custo do tratamento, diminuição da motivação do paciente em prosseguir o planejamento terapêutico e, sobretudo, a repercussão sobre o prognóstico, a qualidade de vida do paciente e sua posterior reabilitação. O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a xerostomia causada pela radioterapia na região de cabeça e pescoço, demonstrando ao Cirurgião-Dentista, o porque destas alterações ocorrerem, como minimizá-las e as medidas adequadas para aliviar a sintomatologia associada.

Palavras-chave: câncer, neoplasias, cabeça e pescoço, radioterapia, xerostomia.

ABSTRACT

Tumors of the head and neck have a high incidence in our country and, despite numerous efforts to achieve early diagnosis, are still being diagnosed late, resulting in unfavorable outcomes and more aggressive treatments. Radiation therapy is based on a treatment modality for these tumors with good results, but leads to the emergence of sequel such as dermatitis, mucositis, xerostomia, taste loss, dysphagia, pain, trismus, dental caries and osteoradionecrosis. Among these, the mouth is the most frequent symptom in patients irradiated, resulting in damage to the oral physiology, such as difficulty in chewing, swallowing, phonation, and increased prevalence of infections such as candidiasis, caries and periodontal disease. It is therefore of fundamental importance to prevention and control of these radiation-induced oral adverse effects, as these may limit treatment lead to the need for temporary or permanent withdrawal of treatment and therapy adversely compromising local tumor control rates and survival. Moreover, in cases of interruption with increasing overall treatment time, a significant increase in the cost of treatment, decreased patient motivation to continue the treatment planning, especially the impact on the prognosis, quality of life of patients and their subsequent rehabilitation. The objective of this study was to perform a literature search on xerostomy caused by radiotherapy in head and neck, showing the Dentist, why these changes occur, how to minimize them and take appropriate measures to alleviate the symptoms associated.

Keywords: cancer, tumors, head and neck radiotherapy, xerostomy

LISTA DE SIGLAS

CEC	Carcinoma epidermóide ou espinocelular
INCA	Instituto Nacional de Câncer
RT	Radioterapia
Gy	Gray
cGy	centiGray
rad	Radiation absorbed dose
STR	Saliva total em repouso
STE	Saliva total estimulada
SNA	Sistema nervoso autônomo

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Siglas

1 Introdução	10
2 Objetivo	13
3 Revisão de Literatura	14
3.1 Aspectos Clínico-Epidemiológicos	14
3.2 A Radioterapia no Tratamento das Neoplasias de Cabeça e Pescoço	19
3.3 Consequências da Radioterapia na Região de Cabeça e Pescoço	23
3.4 Tratamento da Xerostomia	33
4 Discussão	40
5 Conclusão	50
Referências	51

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço ainda representa uma doença grave e mutiladora, apesar dos avanços científicos no sentido da compreensão de sua etiologia e evolução (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004). Anualmente, são diagnosticados no mundo cerca de 870 mil novos casos de tumores malignos da região de cabeça e pescoço. As taxas de incidência destas neoplasias em países não-desenvolvidos são superadas somente pelas de câncer do colo uterino (JHAM; FREIRE, 2006).

A faixa etária de maior prevalência do câncer bucal está entre 50-70 anos, com predileção para o gênero masculino. O carcinoma espinocelular é o tumor mais comumente encontrado na região da cabeça e pescoço (95%), e a principal causa de prognósticos desfavoráveis é o fato de estas neoplasias malignas serem diagnosticadas tardiamente, isto é, quando já se encontram em estádios avançados (GUEBUR et al., 2004).

A prevenção e o diagnóstico precoces são atualmente as medidas mais eficazes para melhorar o prognóstico dos tumores malignos (KOWALSKI; NISHIMOTO, 2000). Os tumores de boca e orofaringe são tratados com sucesso quando descobertos precocemente (CLOVIS; HOROWITZ; POEL, 2002). O tratamento do câncer pode ser feito através de cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar essas modalidades (MORAIS et al., 2008).

A radioterapia é o tratamento não-cirúrgico mais importante para o câncer. Entre 45 a 50% dos pacientes com câncer que têm possibilidades de cura, 70% recebem a radioterapia como tratamento (PAGOTTO; CARVALHO, 2006). Esta modalidade terapêutica consiste na utilização de radiações ionizantes com o objetivo de destruir as células neoplásicas visando

uma redução ou desaparecimento da neoplasia maligna (CACCELLI; PEREIRA; RAPOPORT, 2009; LIMA et al., 2004; SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006).

Apesar da radioterapia apresentar a vantagem de preservar a estrutura dos tecidos, quando esta modalidade de tratamento é aplicada na região da cabeça e pescoço, dependendo da área irradiada, da dose de irradiação e distribuição, do tempo e volume do tratamento e do uso associado de outras terapias, ocasiona danos reversíveis e irreversíveis aos tecidos saudáveis localizados em áreas adjacentes à massa tumoral (JHAM; FREIRE, 2006).

Este é o caso das glândulas salivares maiores, principalmente as parótidas, que normalmente encontram-se presentes no campo irradiado, sofrendo as consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço e levando os pacientes a quadros gravíssimos de xerostomia, como seqüela do tratamento em questão (GUEBUR et al., 2004; JENSEN et al., 2003).

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, conseqüente ou não da diminuição/interrupção da função das glândulas salivares, com alterações na quantidade e/ou na qualidade da saliva. Tem implicações não só físicas como, também, psicológicas e sociais. Os doentes referem desconforto pela sensação de secura da boca, mas também, pela glossodinia; têm perda de funções por maior dificuldade na deglutição e articulação de palavras assim como maior número de infecções da mucosa bucal, cáries dentárias e doença periodontal (LIMA et al., 2004; FEIO; SAPETA, 2005). Tudo isto diminui a qualidade de vida do indivíduo que foi irradiado, tornando-o um paciente de risco e que deverá ser submetido a um acompanhamento odontológico mais rigoroso (LIMA et al., 2004).

Sendo assim, é de fundamental importância que os Cirurgiões-Dentistas, ao se depararem com pacientes submetidos ou que ainda vão se submeter à radioterapia de cabeça e pescoço, tenham conhecimento do efeito colateral mais frequente desta terapia, a xerostomia. Além disso, para que sejam capazes de elaborar um adequado plano de tratamento preventivo

ou curativo para estes pacientes, amenizando o desconforto, orientando medidas para aliviá-lo, além de melhorar a qualidade de vida, a fim de promover melhor enfrentamento destes pacientes ao tratamento em geral.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a mais frequente sequela na cavidade bucal, após o tratamento radioterápico na cabeça e pescoço, a xerostomia, demonstrando ao Cirurgião-Dentista, porque estas alterações ocorrem, como minimizá-las e as medidas adequadas para aliviar a sintomatologia associada.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Câncer é a terminologia dada a um conjunto de mais de cem doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (MORAIS et al., 2008).

Neoplasias de cabeça e pescoço são representadas por um conjunto de alterações de crescimento celular que acometem as vias aerodigestivas superiores em suas mais variadas etiologias e aspectos histopatológicos (TEIXEIRA et al., 2009).

Dividiremos esta revisão de literatura em tópicos, para melhor compreensão do leitor.

3.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Segundo Neville et al. (2004) e Machado et al. (2004), as neoplasias de cabeça e pescoço são em sua imensa maioria são neoplasias epiteliais do tipo carcinoma epidermóide ou carcinoma espinocelular (CEC), que acometem mais de 90% dos casos, e conforme Dedivitis et al. (2004) e Teixeira et al. (2009) acometem de 90 a 95% dos casos.

O câncer de cabeça e pescoço, que em nível mundial representa 10% dos tumores malignos, envolve vários sítios, sendo que cerca de 40% dos casos ocorrem na cavidade bucal, 25% na laringe, 15% na faringe, 7% nas glândulas salivares e 13% nos demais locais. Anualmente ocorrem mais de oito milhões de casos novos de câncer no mundo, dos quais 212.000 originam-se na boca (CARDOSO et al., 2005).

No Brasil, a incidência do câncer bucal é considerada uma das mais altas do mundo, estando entre os seis tipos de câncer mais comuns que acometem o sexo masculino e entre os oito mais comuns que atingem o sexo feminino. Pode ser considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço, excluindo-se o câncer de pele (DEDIVITIS et al., 2004).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer - INCA (2009), o carcinoma bucal é o quinto mais incidente em homens e o sétimo tipo de neoplasia mais incidente em mulheres. A estimativa para o Brasil em 2008 foi de 14.160 novos casos de câncer na cavidade bucal, sendo 10.380 novos casos em homens e 3.780 em mulheres. A estimativa para região Norte no mesmo ano foi de 260 novos casos de neoplasia da cavidade bucal, sendo 50 casos somente no Estado do Amazonas.

O câncer de boca e orofaringe está relacionado principalmente aos hábitos de tabagismo e etilismo, associados à predisposição genética (DEDIVITIS et al., 2004; FEIO; SAPETA, 2005; NEVILLE et al., 2004; PINTO, 2008; TEIXEIRA et al., 2009). Mas também há outros fatores como exposição à radiação solar, fatores ocupacionais, má higiene bucal e irritação mecânica crônica (NEVILLE et al., 2004; PINTO, 2008; TEIXEIRA et al., 2009). Acometem principalmente indivíduos do sexo masculino e acima de 50 anos (DEDIVITIS et al., 2004; GUEBUR et al., 2004; NEVILLE et al., 2004; PINTO, 2008). Porém, ao longo dos últimos 20 anos, ocorreu aumento do uso de tabaco por mulheres, aumentando assim a incidência desta patologia neste grupo (IRISH et al., 2006).

O sistema pelo qual os carcinomas são definidos clinicamente é denominado estadiamento, que define o tamanho e a extensão da lesão, a presença e a extensão de linfadenopatia e a presença ou ausência de metástases. Este sistema é descrito em números de I a IV. O estadiamento do câncer é importante porque o estágio no diagnóstico é um importante indicativo de sobrevivência, sendo os tratamentos geralmente mudados de acordo com o estágio, ou seja, quanto maior o número do estágio, mais sombrio é o prognóstico e mais agressivo é o tratamento (NEVILLE et al., 2004; PETERSON et al., 2005; SONIS; FAZIO; FANG, 1996).

Devido a sua alta incidência, consequente elevada letalidade e pelas possibilidades de identificação precoce por parte da rede básica de atendimento odontológico, o câncer bucal

constitui um problema de saúde pública, sem dúvida prioritário, apesar da não disponibilidade de meios adequados para a sua prevenção *stricto sensu* (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005; PINTO, 2008).

Machado et al. (2004) avaliaram o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer bucal atendidos de 1993 a 1998, na clínica de diagnóstico bucal do departamento de odontologia da Universidade de Taubaté-SP. Foi realizada análise retrospectiva dos prontuários de 35 pacientes com diagnóstico de câncer bucal, considerando-se as variáveis, gênero, idade, raça, procedência, hábitos, localização, tempo de evolução, diagnóstico histológico da lesão, estadiamento da doença, tipo de tratamento e sobrevida do paciente. A maioria dos pacientes estudados foi do gênero masculino, da raça branca, na sexta década de vida, com história de evolução de 2 a 4 meses da lesão, fumante e etilista, com carcinoma epidermóide em rebordo alveolar ou assoalho bucal. Estatisticamente, não foi possível rejeitar a hipótese de independência entre a variável gênero e as demais. Concluiu-se que o diagnóstico da maioria dos casos de câncer bucal ainda é feito em fases avançadas, dificultando o tratamento e reduzindo a sobrevida, havendo, portanto, a necessidade de se enfatizar a educação, a prevenção e o diagnóstico precoce com vistas a um prognóstico mais favorável.

Dedivitis et al. (2004) analisaram os aspectos clínico-epidemiológicos dos pacientes portadores de CEC e a evolução da doença referida nos serviços de cabeça e pescoço da Santa Casa de Misericórdia de Santos e do Hospital Ana Costa, ambas as instituições localizadas no Estado de São Paulo, entre os anos de 1997 a 2000. Foram registrados 43 casos de CEC de boca e 25 de orofaringe. Informações sobre idade, sexo, profissão, raça, hábitos de tabagismo e etilismo, uso de prótese dentária, origem do encaminhamento do paciente ao tratamento, localização da lesão, estadiamento clínico, grau de diferenciação histológica, tratamento e sobrevida foram analisadas estatisticamente. Dentre os resultados observou-se que dos

pacientes com CEC em boca, a relação de incidência masculino-feminino foi de 3,35:1. A idade variou de 46 a 91 anos (mediana de 62). Em relação à raça, 90,7% eram caucasianos. Em relação ao diagnóstico, 81% foram referenciados por profissionais médicos. Já em relação às possíveis etiologias, 76,8% eram tabagistas, 74% etilistas e 79% não utilizavam prótese dentária. O sítio mais acometido foi a língua (51,1%) e, 53% das lesões apresentaram-se nos estádios III e IV. Em relação ao tipo de tratamento, 53% foram tratados por cirurgia e 47% por cirurgia e radioterapia adjuvante. Para a orofaringe, a relação masculino-feminino foi de 11,5:1. A idade era entre 40 e 81 anos (mediana de 58). Em relação à raça, 92% eram caucasianos. Em relação ao diagnóstico, 92% foram encaminhados por médicos. Em relação às possíveis etiologias, 84% eram tabagistas, 80% etilistas e 52% não utilizavam prótese. As tonsilas palatinas foram o sítio mais acometido (76%), e 96% das lesões estavam em estádios III e IV. Analisando os tratamentos escolhidos, 80% foram tratados por cirurgia associada à radioterapia, 16% por cirurgia para resgate de falha após radioterapia e 4% a cirurgia exclusiva. Estavam vivos e livres de doença 69,7% dos pacientes com tumor de boca e 22% de orofaringe. Concluiu-se neste estudo a importância do médico ou dentista que dá o atendimento inicial, realizando com eficiência o reconhecimento das lesões, para que se possa estabelecer o diagnóstico precoce.

Guerra; Gallo; Mendonça (2005) realizaram uma revisão da literatura sobre risco de câncer no Brasil, com estudos publicados no período de janeiro de 2000 a junho de 2004, com enfoque nas pesquisas epidemiológicas que investigaram os fatores associados ao risco de adoecer por câncer. Ao analisarem as capitais brasileiras, foram observadas altas taxas de incidência de câncer de boca, em Porto Alegre, região Sul, que ajustadas por idade pela população mundial, em ambos os sexos (8,3/100.000 em homens e 1,4/100.000 em mulheres), encontrando-se entre as mais elevadas do mundo. A ocorrência de câncer de boca e de faringe em população residente nas cinco regiões do Brasil, verificou-se que a mais alta taxa de

incidência, ajustada por idade pela população mundial, destes dois tipos de câncer combinados, encontrava-se na região Sudeste do país, em São Paulo, (25,3/100.000 em homens e 4,9/100.000 em mulheres). Dados do Ministério da Saúde em 2003 demonstram que os maiores valores das taxas anuais de incidência, ajustadas por idade, de câncer de boca encontram-se, na população masculina, em São Paulo (7,6/100.000) e, na população feminina, em Natal (3,3/100.000). Conclui-se que a incidência de câncer de boca e de faringe tem aumentado no mundo e no Brasil nas últimas décadas, acompanhando o aumento no consumo de tabaco e de bebidas alcoólicas.

Teixeira et al. (2009) identificaram o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de CEC de boca, atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza-CE, de 1999 a 2005. A população pesquisada foi de 225 casos. As informações foram coletadas nos livros de registros das cirurgias de cabeça e pescoço e nos prontuários dos pacientes. Foram pesquisadas as variáveis: idade, sexo, procedência do paciente, estadiamento clínico e patológico, localização anatômica e tratamento. Observou-se que 69,2% dos casos prevaleceram em homens, com idade variando de 26 a 98 anos. Os sítios mais acometidos foram assoalho de boca (22,7%) e língua (21,8%). Sobre o estadiamento, 52,4% dos pacientes apresentaram-se em estágios III ou IV, sendo 40% com metástase regional. Cirurgia associada à radioterapia foi o tratamento mais realizado (57,2%). Encontrou-se relação estatisticamente significativa entre as variáveis, sexo e idade, entre sexo e local acometido, e deste com idade. Através deste estudo, concluiu-se que os pacientes chegam com estadiamento clínico avançado e já com uma significativa porcentagem dos casos com metástase regional, implicando em tratamentos mais agressivos. Observou-se nessa população, um grande número de casos em mulheres, apesar de o câncer de boca ainda prevalecer no sexo masculino. Os homens foram acometidos mais cedo por CEC de boca que as mulheres. O

assoalho de boca e a língua foram os sítios anatômicos mais acometidos pela doença e as lesões na mucosa jugal e na área retromolar acometeram os pacientes mais idosos.

3.2 A RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO

Os tratamentos utilizados para as lesões neoplásicas são: a cirurgia – que se trata da remoção da lesão de forma completa; a quimioterapia – que se baseia na utilização de medicamentos que se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células alteradas que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo; o transplante de medula óssea – proposto para algumas doenças malignas que afetam as células do sangue e que consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula ou a radioterapia. Em muitos casos, é necessário combinar essas modalidades (INCA, 2009).

Dentre as modalidades terapêuticas para cura e controle das neoplasias malignas de cabeça e pescoço, a radioterapia (RT) é um método bem estabelecido, que tem como filosofia a erradicação de células tumorais e preservação dos tecidos normais incluídos no campo de irradiação (ALMEIDA et al., 2004).

A radioterapia, como um dos tratamentos para o câncer de cabeça e pescoço, constitui-se numa modalidade terapêutica que utiliza as radiações ionizantes no combate a neoplasias, com o objetivo de atingir células malignas, impedindo a sua multiplicação por mitose e/ou determinando a morte celular (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006). As radiações ionizantes promovem ionização no meio onde incide, tornando-o eletricamente instável. Na prática clínica, a maior parte dos tratamentos radioterápicos é feita com radiação eletromagnética,

através do uso de fótons, que são representados pelos raios X e pelos raios gama (JHAM; FREIRE, 2006).

A RT pode ser aplicada como única modalidade curativa ou em associação com a cirurgia ou a quimioterapia, para o tratamento de doença neoplásica. O objetivo é obter o melhor equilíbrio entre a probabilidade de cura do tumor e de danos ao tecido normal (índice terapêutico). A dose de radiação exigida para conseguir melhor índice terapêutico depende do tumor que está sendo tratado e da natureza dos tecidos normais dentro do volume a ser irradiado (WALDRON; O'SULLIVAN, 2006).

Há três métodos principais de aplicar clinicamente a radioterapia: teleterapia, braquiterapia e isoterapia. A teleterapia, mais conhecida como feixe externo, envolve a aplicação de radiação a partir de uma fonte externa ao corpo. É tipo mais comum de radioterapia e utiliza máquinas como o gerador de raio-X, a unidade de cobalto-60 e, com mais frequência, um acelerador linear. A braquiterapia envolve a colocação da(s) fonte(s) de radiação em contato com o corpo, com o implante físico da fonte dentro dos tecidos (terapia intersticial), dentro de cavidades existentes (terapia intracavitária) ou próxima da superfície do corpo (terapia de superfície ou de contato). A isoterapia consiste na administração, por via intravenosa ou oral, de isótopos radioativos que são seletivamente absorvidos por tecidos específicos que contenham tumores. O decaimento e a liberação de radiação subsequente por estes isótopos produzem o efeito clínico desejado. Um dos isótopos mais utilizados é o iodo-131, via oral, para tratamento de determinados carcinomas da tireóide (WALDRON; O'SULLIVAN, 2006).

As radiações ionizantes agem sobre o DNA nuclear levando à morte ou à perda da sua capacidade reprodutiva. Como o conteúdo de DNA duplica durante a mitose, células com alto grau de atividade mitótica são mais radiosensíveis do que aquelas com baixa taxa de mitose. A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na ação direta, a molécula de DNA é clivada,

o que interfere no processo de duplicação. No efeito indireto, a água é dissociada em seus dois elementos, H^+ e OH^- , sendo que este último reage com as bases de DNA, interferindo no processo de duplicação. Como a água representa a maior parte do conteúdo celular, o efeito indireto é proporcionalmente mais importante que o direto (JHAM; FREIRE, 2006).

Desta forma, alterando a molécula de DNA, a radiação ionizante induz a interrupção do ciclo celular, com a função hipotética de dar as células o tempo e ambiente adequados para recuperarem o dano ao DNA antes de prosseguir com a replicação. Células com danos irreparáveis podem ser desviadas para um processo autodestrutivo conhecido como apoptose. Este mecanismo é ordenado, rigidamente regulado, envolve proteínas específicas e resultam basicamente na destruição da célula (WALDRON; O'SULLIVAN, 2006).

Como as células neoplásicas possuem alto índice mitótico, estando em contínuo processo de multiplicação, são passíveis de sofrerem os efeitos da radiação. Entretanto, a capacidade de multiplicação varia de acordo com o tipo celular. Desta forma, existe uma escala de radiosensibilidade tanto para células tumorais como para células normais. Neoplasias embrionárias e linfomas são tumores radiosensíveis, enquanto que carcinomas são moderadamente radiosensíveis (JHAM; FREIRE, 2006; JENSEN et al., 2003).

A RT pode ser realizada em esquemas de curta duração até esquemas extremamente protraídos, durante várias semanas. A justificativa das aplicações em pequenas frações diárias tem sua fundamentação nos “5 Rs” da radiobiologia: reoxigenação, redistribuição, recrutamento, repopulação e regeneração (JHAM; FREIRE, 2006). As radiações são administradas ao longo de um período de tempo que permita que o tecido se recupere entre as sessões, que permita o retorno das células para as fases radiosensíveis do ciclo celular e que ocorra a reoxigenação de células tumorais resistentes durante o curso de tratamento. Elas também devem ser administradas num período de tempo curto de modo a evitar a proliferação excessiva do tumor (IRISH et al., 2006; WALDRON; O'SULLIVAN, 2006).

Para expressar a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos, era utilizada inicialmente uma unidade internacional, o rad (radiation absorbed dose), isto é, a diferença entre a radiação aplicada e a que atravessou os tecidos. Recentemente, esta unidade foi substituída pelo Gray, definido como 1 joule por quilograma. O Gray é abreviado como Gy, sendo que: $1 \text{ Gy} = 100 \text{ cGy} = 100 \text{ rad}$ (JHAM; FREIRE, 2006).

A maioria dos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço é submetida a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação que irão incluir a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares. Desta forma, a terapia antineoplásica está associada a diversas reações adversas, que podem ocorrer em uma fase aguda (durante o tratamento ou nas semanas imediatas) ou em uma fase crônica (meses ou anos após a radioterapia). A gravidade das complicações bucais agudas irá depender do grau de inclusão dessas estruturas no campo de irradiação (IRISH et al., 2006; JENSEN et al., 2003; JHAM; FREIRE, 2006).

O protocolo mais utilizado na radioterapia da região de cabeça e pescoço consiste em que o paciente receba uma dose total de 50-70 Gy como dose curativa. Essas doses são fracionadas em um período de 5-7 semanas, uma vez ao dia, cinco dias por semana, com dose diária de aproximadamente 2 Gy. Nos tratamentos adjuvantes, 45 Gy são empregados no pré-operatório e 55-60 Gy no pós-operatório (IRISH et al., 2006; JENSEN et al., 2003; JHAM; FREIRE, 2006; WALDRON; O'SULLIVAN, 2006).

Os tecidos subjacentes ao campo de irradiação sofrem ação da RT que muitas vezes limita o tratamento (ALMEIDA et al., 2004; WHITMYER; WASKOWSKI; IFFLAND, 1997). Reações adversas à radioterapia irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade e condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados. Uma pequena elevação na dose tumoral é suficiente para aumento expressivo na incidência de complicações. Reações agudas ocorrem durante o curso do tratamento e em geral são reversíveis. Complicações tardias são comumente irreversíveis, resultando em

incapacidade permanente e em piora da qualidade de vida, e variam em intensidade, sendo, em geral, classificadas em leves, moderadas e graves (IRISH et al., 2006; JENSEN et al., 2003; JHAM; FREIRE, 2006; WALDRON; O'SULLIVAN, 2006).

Para diminuir estes danos, algumas estratégias para poupar tecidos normais estão sendo usadas universalmente, oferecendo mais oportunidades para a melhora na evolução em comparação com esquemas radioterápicos tradicionais. Como por exemplo, através da exploração do efeito, relativamente menos prejudicial a longo prazo ao tecido normal de cronogramas de doses menores por fração (hiperfracionamento) ou da compensação da proliferação tumoral com esquemas de tratamento em tempos mais curtos (fracionamento acelerado). Ambas as estratégias costumam empregar mais que um fracionamento diário, e têm a intenção de administrar ao tumor uma dose total mais eficaz em termos biológicos. A diferença entre elas é que o tamanho da fração é menor no hiperfracionamento, mas normalmente permanece inalterado nos regimes acelerados, em comparação aos regimes diários convencionais (IRISH et al., 2006).

As principais consequências frequentes da irradiação dos doentes na região de cabeça e pescoço são: dermatite, mucosite, xerostomia, perda do paladar, disfagia, ardência, trismo, cárie e osteorradiocrose (ALMEIDA et al., 2004; CARDOSO et al., 2005; SONIS; FAZIO; FANG, 1996).

3.3 CONSEQUÊNCIAS DA RADIOTERAPIA NA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO

As doses na região de cabeça e pescoço são muito altas e podem chegar até 8.000 cGy causando diversos efeitos tóxicos aos tecidos normais adjacentes (ALMEIDA et al., 2004; WHITMYER; WASKOWSKI; IFFLAND, 1997). Este é o caso das glândulas salivares

maiores, principalmente as parótidas, que normalmente encontram-se presentes no campo irradiado, sofrendo as consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço e levando os pacientes a quadros gravíssimos de xerostomia (GUEBUR et al., 2004).

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, consequente ou não da diminuição/interrupção da função das glândulas salivares, com alterações quer na quantidade, quer na qualidade da saliva. Tem implicações não só físicas como, também, psicológicas e sociais. A secreção salivar não estimulada é de 0,3 ml/min e a estimulada é de 1,5 ml/min. Considera-se hipossalivação se os valores forem respectivamente $\leq 0,1$ ml/min e $\leq 0,7$ ml/min. O seu pH ideal deve oscilar entre os 6,5-7,4 (FEIO; SAPETA, 2005; JENSEN et al., 2003).

A saliva desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde bucal, apresentando várias funções. As relacionadas com a fase líquida são: limpeza da cavidade bucal, limpeza dos restos alimentares e bactérias, solubilização de substâncias alimentares contribuindo para a percepção do paladar, lubrificação da mucosa bucal, facilitação da mastigação, da deglutição e da fonação. As relacionadas com os solutos são: proteção dos dentes, neutralização dos ácidos, proteção da mucosa bucal e sua cobertura, defesa contra microorganismos e ação digestiva de glucídios (FEIO; SAPETA, 2004; JENSEN et al., 2003).

Uma vez que a saliva possui múltiplas funções, a hipossalivação, quando pronunciada, conforme Feio; Sapeta (2005, ocasiona danos na fisiologia bucal, tais como: dificuldade na mastigação, deglutição, fonação e um aumento na prevalência de infecções como a candidose, cárie e doença periodontal.

Para Sonis; Fazio; Fang (1996) logo após o início da terapia radioterápica observa-se a proliferação de fibroblastos em áreas interlobulares das glândulas salivares. Esta segue o aparecimento de linfócitos e plasmócitos, e precede a degeneração progressiva final do epitélio acinar. Há aumento da fibrose nas áreas interocular e intralocular. Existe uma

tendência para as porções serosas das glândulas serem as mais envolvidas. Como a parótida é totalmente serosa, tende a ser mais afetada. O principal efeito clínico é a xerostomia, que é observada com doses de 1000 a 1500 cGy e ocorre no fim da primeira semana de tratamento, tornando a saliva espessa e viscosa e também diminui seu pH.

Burlage et al. (2001) estudou as diferenças de radiosensibilidade aguda existentes entre as glândulas parótida e submandibular/sublingual em dezoito pacientes portadores de CEC na região de cabeça e pescoço. Todos os pacientes receberam a radioterapia como tratamento na área de localização das duas estruturas anatômicas em questão, sendo a dose total utilizada de 60-70 Gy. O fluxo salivar, do tipo não estimulado, foi coletado uma vez antes; quatro vezes, com intervalos de uma semana, durante; e mais uma última vez, treze semanas, após o término da radioterapia. Todas as amostras foram analisadas de forma padronizada. Nos resultados, observou-se após as 2 primeiras semanas de tratamento, quando os tecidos já haviam acumulado 20 Gy de radiação, que o fluxo salivar diminuiu em 80%, em ambas as glândulas, com significância. Na última avaliação, observou-se que nas glândulas submandibular/sublingual, o fluxo salivar era maior do que na parótida, porém sem significância estatística. Conclui-se que as glândulas submandibulares e sublinguais não são mais resistentes à radiação do que as parótidas.

Jensen et al. (2003), em sua revisão de literatura com artigos publicados entre 1939 e 2002, afirmam que as glândulas salivares maiores e menores são frequentemente incluídas dentro do campo de radiação, devido ao local e extensão dos tumores primários na região da cabeça e pescoço e seu trajeto de disseminação linfática, que está na proximidade das glândulas salivares. Geralmente, quando as glândulas parótidas são totalmente irradiadas com doses superiores a 60 Gy, surgem danos permanentes, resultando em hipofunção, e não há recuperação da função da glândula ao longo do tempo. Os mesmos autores ainda relatam que alguns estudos documentaram: a recuperação parcial da função das glândulas salivares,

quando doses inferiores a 52 Gy foram utilizadas; expressivas reduções do fluxo salivar são vistas em pacientes recebendo modestas doses (30-50 Gy); e que o fluxo pode ser reduzido, mesmo com doses relativamente baixas (10-15 Gy). As glândulas salivares são órgãos altamente especializados, nos quais as células são bem diferenciadas, com um ciclo de divisão celular lento e, portanto, têm um índice mitótico baixo, permanecendo na posição do ciclo celular G1 por períodos prolongados. E mesmo assim, são surpreendentemente sensíveis à radiação ionizante. Estudos sugerem que a hipofunção aguda da glândula salivar induzida por radiação é atribuível, inicialmente, a mecanismos celulares intrínsecos que levam a liberação de enzimas lisossomais (apoptose); e tardiamente, pelo rompimento da membrana plasmática, causada por radicais livres (necrose).

Neste mesmo trabalho, Jensen et al. (2003) também revisaram as alterações histopatológicas na glândula parótida humana, os achados nas 24 horas após a radiação com 10-29 Gy, foram caracterizados por infiltração de leucócitos polimorfonucleares, eosinófilos e alguns células plasmáticas; degeneração, necrose e fibrose; também foram observadas alterações degenerativas caracterizadas por degranulação, picnose nuclear e vacuolização citoplasmática, que foram vistas predominantemente nas células serosas; e o sistema de ductos estava relativamente pouco afetado, apresentando somente dilatação dos ductos intercalares e interlobulares. Desta forma, acredita-se que as células acinares são mais radiosensíveis do que as células ductais. Num outro estudo, com glândula submandibular humana, que é mista, possuindo ácinos serosos e mucosos, alterações histopatológicas similares foram observadas nos ácinos serosos; no entanto, apenas pequenas mudanças ou nenhuma foram vistas nas células acinares mucosas. Assim, conclui-se que as células mucosas são mais radiorresistentes do que as serosas, devido à presença de metais pesados nos grânulos de secreção serosa, e que a absorção de energia de radiação promove a liberação e consequente ação dos radicais livres.

Almeida et al. (2004) realizaram um trabalho com objetivo de identificar as possíveis complicações bucais em pacientes vítimas de câncer da cavidade bucal e orofaringe submetidos à radioterapia, e assim propor um protocolo de prevenção e controle destas sequelas. Trinta indivíduos com carcinoma epidermóide foram incluídos, doze pacientes receberam radioterapia e foram clinicamente avaliados tendo seus resultados comparados com os dezoito pacientes ainda não tratados. Os achados clínicos incluíram cáries, doença periodontal, fatores traumáticos, mucosite, trismo e osteorradiocrose. Os pacientes irradiados foram acompanhados por seis meses e seus fluxos e pH salivares foram determinados e comparados com o outro grupo. Os resultados mostraram que a ausência do fluxo salivar esteve presente em 17% dos pacientes irradiados e ainda que a média de fluxo salivar destes pacientes era bem mais baixa (0,2 ml/min) que os não irradiados (1,4 ml/min). A média do pH salivar dos pacientes irradiados foi de 6,03 não sendo considerado diferente estatisticamente do pH do grupo não irradiado (pH= 5,96). Quatro pacientes irradiados exibiram cárie de radiação (33%), nove desenvolveram trismo (75%) e oito mucosite (67%). Apenas um caso de osteorradiocrose foi verificado seis meses após a radioterapia. Através dos testes estatísticos aplicados, os resultados demonstraram que são comparáveis em ambos os grupos: presença de cárie, doença periodontal, fatores de trauma, incidência de raiz residual, ardência bucal e viscosidade de saliva. Os mesmos testes demonstraram haver significância estatística entre os seguintes parâmetros: ausência total de saliva, osteorradiocrose e cárie de radiação. Assim, conclui-se que: os efeitos da radiação são mais significantes com relação ao fluxo salivar do que com a alteração do pH; alguns dos pacientes irradiados apresentaram alterações importantes logo após a radioterapia; porém, em relação à osteorradiocrose, apesar de poder surgir logo após o tratamento, é normalmente observada somente um ano após a radioterapia; e que a condição bucal dos pacientes irradiados requer um tratamento multidisciplinar.

Guebur et al. (2004) avaliaram as alterações quantitativas do fluxo salivar total não estimulado de doze pacientes portadores de CEC de boca e orofaringe, que se submeteram à radioterapia hiperfracionada na região de cabeça e pescoço. As idades dos pacientes variavam de 45 a 64 anos, com média de 54,5 anos, e todos eram do sexo masculino. O estadiamento clínico das lesões encontradas era III e IV. Todos pacientes receberam doses de radiação entre 5280 e 7040 cGy. As amostras de saliva foram obtidas com a realização de duas coletas principais, realizadas antes da radioterapia e após o término do tratamento. Após a aferição do volume total de cada uma das duas amostras de cada paciente, os dados obtidos foram analisados estatisticamente, onde foram comparadas as diferenças entre os valores das coletas pré-tratamento e pós-tratamento. Com relação aos valores obtidos na coleta pós-tratamento, 91,7% dos pacientes tiveram diminuição da quantidade de saliva em relação à coleta pré-tratamento. Quando somados os valores obtidos nas coletas antes da radioterapia de todos os pacientes incluídos no estudo, obteve-se 29,1 ml, e para a coleta após a radioterapia, encontrou-se 10,8 ml (37,1% do total encontrado antes do início do tratamento). Nos resultados, encontrou-se então uma porcentagem de perda salivar total entre as coletas de 62,9%. A xerostomia foi encontrada em 58,3% dos pacientes, visto que estes apresentaram quantidades de saliva total entre 0,1-0,2 ml/min. Com base nesses resultados, foi concluído que a radioterapia hiperfracionada realizada em pacientes portadores de tumores avançados de boca e orofaringe ocasiona xerostomia durante a sua execução por danos aos ácinos das glândulas salivares maiores, quando estas estão presentes no campo irradiado. Há necessidade de um estudo mais aprofundado para a constatação de possíveis danos irreversíveis.

Conforme Lima et al. (2004) já está praticamente comprovado que doses de radiação entre 1000 e 1500 cGy de Co_{60} são capazes de danificar de tal forma o funcionamento da glândula salivar humana, que o indivíduo queixa-se de xerostomia já no início da segunda semana de um protocolo convencional de tratamento. Estes mesmos autores realizaram um

estudo objetivando descrever as possíveis alterações na velocidade do fluxo e pH da saliva total que ocorrem em indivíduos portadores de câncer bucal e que receberam tratamento radioterápico padronizado na região de cabeça e pescoço. Avaliaram o comportamento do fluxo e pH salivar num grupo de 42 indivíduos submetidos a tratamento radioterápico com dose diária de 200 cGy por aproximadamente cinco semanas. Seis amostras de saliva total foram colhidas de maneira padronizada em cada indivíduo. A primeira amostra foi obtida antes do tratamento, a segunda durante e as demais por até seis meses após o tratamento ter sido encerrado, com intervalos de 2 meses entre estas. O fluxo salivar e o pH foram determinados através de métodos laboratoriais. Ao receberem a dose de 1500 cGy, período que equivaleu ao oitavo dia de tratamento, o fluxo salivar dos indivíduos diminuiu em 50%. Ao final do tratamento, a média observada para o fluxo foi de 0,33 ml/min, o que representou uma redução de 79%. O pH da saliva também diminuiu em função do tratamento radioterápico. A média do pH registrada antes do tratamento foi de 7,6 que diminuiu e manteve-se em 6,8 por até seis meses após o tratamento radioterápico. Estes resultados demonstraram que a radioterapia quando aplicada na região da cabeça e do pescoço provoca uma redução progressiva no fluxo e pH salivar em função do tempo.

Cardoso et al. (2005) avaliaram a condição odontológica de 12 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 37 e 70 anos, portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, submetidos à cirurgia e radioterapia ou radioterapia exclusiva. Realizou-se acompanhamento odontológico antes, durante e até 180 dias após a radioterapia. Sendo que antes do tratamento, os pacientes foram submetidos à adequação bucal prévia, orientações sobre higienização e utilização de bochechos de água bicarbonatada. Na análise dos resultados foram observados efeitos como dermatite, mucosite, alteração do paladar e disfagia, que cresceram em proporção a partir da segunda semana de tratamento até o final das aplicações, decrescendo visivelmente quando do término, chegando próximos aos valores basais após 180 dias.

Quanto à xerostomia, a redução ocorreu mais lentamente e com menor efetividade. Cárie, trismo e osteorradiocrose não foram observados durante o período de avaliação. Enfim, o acompanhamento odontológico sistemático, junto com medidas preventivas, contribuíram para promover melhores condições de restabelecimento em pacientes com neoplasia da região de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

De acordo com Peterson et al. (2005), o epitélio das glândulas salivares apresenta baixo índice de reprodução, portanto, espera-se que elas sejam radiorresistentes e, teoricamente não deveriam ser lesadas com a radioterapia. Porém a destruição da microcirculação pela irradiação promove atrofia, fibrose e degeneração das glândulas salivares. Resultando em diminuição da quantidade e qualidade da saliva, manifestando-se clinicamente como xerostomia.

Segundo Feio; Sapeta (2005), habitualmente assiste-se a uma fase aguda de xerostomia causada pela radioterapia que surge logo à primeira semana, mas também pode haver um efeito mais tardio e permanente de compromisso da função, ou seja, após alguma recuperação da secreção salivar esta pode regredir mais tardiamente e de modo irreversível. As alterações iniciais caracterizam-se por infiltrados inflamatórios, degenerescência e necrose celular, especialmente das células serosas. As alterações tardias caracterizam-se por infiltração linfocitária, dilatação dos ductos, atrofia e fibrose. As glândulas serosas são muito mais radiosensíveis do que as mucinosas, resultando em uma saliva mais espessa e aderente nos doentes submetidos à radioterapia desta região.

Para Lopes; Mas; Zângaro (2006) a xerostomia se inicia logo nos primeiros dias de RT, sendo mais evidente após doses de 20 Gy. A saliva se torna inicialmente mais espessa e com taxa de eliminação diminuída. As alterações do fluxo, volume e viscosidade salivar podem persistir por anos e a recuperação da produção normal dependerá das características de cada paciente e do percentual de glândula salivar irradiada, podendo estar relacionadas a

danos vasculares dessas glândulas. Essa xerostomia pode ser irreversível, com tendência de recuperação de até 50% da quantia inicial de saliva, caso o volume da parótida irradiado e a dose final de irradiação fique em valores os mais baixos possíveis. Sawada; Dias; Zago (2006) afirmam que a taxa das doses de radiação entre 22,2 e 54 Gy causam danos no parênquima das glândulas salivares, causando fibrose e diminuição da secreção. Estes autores avaliaram os efeitos colaterais da radioterapia, nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, e sua influência na qualidade de vida. Realizou-se um estudo exploratório descritivo de 32 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia. Utilizou-se para a coleta dos dados, dois instrumentos: o questionário para radioterapia de cabeça e pescoço da Universidade de McMaster e o *Functional Assessment of Cancer Therapy Quality of Life Measurement System*. Os dados foram analisados de maneira quantitativa. Nos resultados notou-se que a xerostomia foi o sintoma mais evidente (84,5%), seguido de saliva pegajosa (75,1%), pele ressecada (65,7%), irritação e depressão (56,3%), dificuldade no paladar (72%), dores de garganta (34,4%). Verificou-se também que a incidência maior de portadores de câncer de cabeça e pescoço foi na faixa etária de 60 a 70 anos, no sexo masculino, e o estadiamento dos tumores mais frequentes foram o III e o IV. Ao correlacionar, esses efeitos colaterais, com os itens de qualidade de vida, encontrou-se correlação significativa, demonstrando que esses sintomas influenciam na qualidade de vida. Conclui-se que há influência dos efeitos colaterais da radioterapia sobre a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, reiterou-se a necessidade dos profissionais da saúde promover medidas preventivas para amenizar esses efeitos, fornecer informações sobre o tratamento, além de proporcionar suporte para redução da ansiedade e depressão, a fim de promover melhor enfrentamento e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Conforme Pagotto; Carvalho (2006), a radioterapia causa modificações nas glândulas salivares, provocando alterações no fluxo salivar causadas por indução à fibrose, degeneração

gordurosa, degeneração acinar e necrose das células das glândulas salivares (abaixo de 3000 cGy edema e inflamação reversíveis e acima de 6000 cGy modificações permanentes). A saliva torna-se mais espessa e viscosa, com coloração escurecida, espumante e ácida nas duas ou três semanas iniciais e vai diminuindo em quantidade após isso. Esta alteração se dá porque os ácinos serosos são os mais radiosensíveis, seguidos pelas células mucosas e, por fim, pelas células do ducto.

Paiva et al. (2007) realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de verificar as complicações bucais apresentadas por pacientes submetidos à terapia antineoplásica no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa-PB. A amostra foi constituída por 69 pacientes no período de novembro de 2002 a novembro de 2004. As informações demográficas, clínicas e terapêuticas foram coletadas dos prontuários médicos. Verificou-se que 56,5% dos pacientes desenvolveram somente complicações bucais agudas, 30,5% somente complicações tardias e 13% ambas as complicações. Dentre as complicações agudas, observou-se maior prevalência de xerostomia (79,5%), seguida de disgeusia e mucosite (53,8%), candidíase oral pseudomembranosa (51,3%), herpes simples (5,12%) e trismo (2,6%). Quanto às tardias, houve predomínio da xerostomia (90,5%), seguida de candidíase (28,6%), disgeusia (23,8%), trismo (14,3%), herpes (9,5%) e cárie de radiação (4,8%). Pôde-se concluir que os pacientes apresentaram uma diversidade de complicações, sendo a xerostomia a mais referida. Com isso, observa-se a necessidade de criação de protocolos de cuidados bucais especiais visando à prevenção e controle dessas complicações e conseqüente melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Cacelli; Pereira; Rapoport (2009), com o intuito de avaliar os efeitos adversos da radioterapia (mucosite e xerostomia) e suas associações em relação à dose total de radiação, localização do tumor e radioterapia isolada ou associada à quimioterapia; realizaram um estudo retrospectivo com 110 pacientes portadores de CEC de boca e orofaringe submetidos a

tratamento radioquimioterápico. O protocolo foi constituído por análise de gênero, idade, tumor (localização e o estadiamento), terapêutica (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) e os efeitos adversos (mucosite e xerostomia). Observou-se nos resultados, que 83,6% pacientes apresentaram mucosite e 75,5%, xerostomia. Concluiu-se que os efeitos adversos da radioterapia (mucosite e xerostomia), quando associados com a dose total de radiação e a localização do tumor, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

3.4 TRATAMENTO DA XEROSTOMIA

O tratamento de pacientes com xerostomia é baseado em conseguir níveis adequados de saliva na cavidade bucal e em diminuir as doenças consequentes de sua ausência (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004). O tratamento pode ser feito por meio do uso de estimulantes mecânicos/gustatórios, substitutos da saliva ou agentes sistêmicos (JHAM; FREIRE, 2006).

Primeiramente, o paciente deve ser orientado a manter a hidratação bucal, parte imprescindível do tratamento, através da ingestão de grandes quantidades de água e de outros líquidos, por via oral, durante o dia (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004; NEVILLE et al., 2004; FEIO; SAPETA, 2005).

Quando a função salivar for nula não poderá ser estimulada. Nestes casos devem ser usados substitutos da saliva para umedecer a boca. Líquidos simples como soluções de bicarbonato, soro fisiológico ou contendo peróxido de hidrogênio podem ser usados como colutórios (FEIO; SAPETA, 2005). Glicerina com gotas de limão também é descrita, no entanto o seu grau de acidez pode contribuir, a longo prazo, para lesões nos dentes por ação erosiva (SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Colutórios com clorexidina têm uma ação antimicrobiana e podem ser associados para controle do biofilme dental ou se houver infecções da boca (FEIO; SAPETA, 2005).

Há também os substitutos da saliva com ações lubrificantes e de umedecimento da boca mais duradouras. As salivas artificiais existentes atualmente compreendem soluções à base de: carboximetil celulose, xylitol, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, cálcio, fosfato de carbonato de cálcio, metil-p-hidroxibenzoato, cloreto de benzalcônio, mucinas naturais de porco ou bovino. Existem sob várias formulações, spray, drágeas e gel. Devem ser usados frequentemente, antes e depois das refeições, devendo ser umedecida toda a mucosa e, também, formando-se uma coleção líquida sob a língua. Habitualmente são necessárias administrações frequentes, por vezes a cada hora (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004; FEIO; SAPETA, 2005; PAGOTTO; CARVALHO, 2006).

Quando as glândulas salivares puderem ser estimuladas, podem ser usados como estimulantes gomas/pastilhas de mascar sem açúcar (NEVILLE et al., 2004; FEIO; SAPETA, 2005; PAGOTTO; CARVALHO, 2006). Porém, nos idosos, poderá haver problemas com esta opção, por não ser socialmente aceita e por problemas nas articulações temporo-mandibulares (FEIO; SAPETA, 2005). A estimulação da saliva pode ainda ser conseguida ao chupar-se comprimidos de Vitamina C. Esta também atua reduzindo a viscosidade da saliva, por romper ligações entre as mucinas. No entanto, a sua ação ácida tem também um caráter erosivo sobre os dentes e o seu uso permanente não é recomendado (FEIO; SAPETA, 2005).

A estimulação das glândulas salivares também pode ser conseguida através de fármacos chamados drogas sialogogas. Estes são medicamentos que aumentam a secreção salivar por estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA), tanto simpático quanto parassimpático. Cada droga age em um sítio específico do SNA, provocando, por consequência, diferentes respostas, permitindo ao profissional selecionar aquela que atenda mais às necessidades do paciente. Tais substâncias estimulam o sistema exócrino, responsável pelo estímulo de glândulas oftálmicas, sudoríparas, secreções vaginais, hidratação da pele,

aumento da expectoração e sistema urinário, entre outras funções (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004; FEIO; SAPETA, 2005).

Conforme Baptista Neto; Sugaya (2004) e Jham; Freire (2006), em suas revisões de literatura, dentre as drogas sialogogas, a mais utilizada é a pilocarpina, que é um parassimpaticomimético, agonista muscarínico não seletivo. Existe em comprimidos de 5 mg. A terapêutica deve iniciar-se com 5 mg três vezes ao dia, sendo dados com as refeições. A pilocarpina também é indicada por Neville et al. (2004), Feio; Sapeta (2005) e Peterson et al. (2005). O efeito dura 2 a 3 horas. O efeito máximo na xerostomia provocada por radioterapia pode ser alcançado só ao fim de 2 ou 3 meses. Os efeitos adversos mais frequentes são: rubor facial, hipersudorese, náuseas, vômitos, rinite, tonturas, distúrbios gastrointestinais, cefaléia, alterações cardíacas, hipertensão arterial e polaquiúria. As contra-indicações ao seu uso são: obstrução intestinal, obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmos gastrointestinais, asma ou a doença pulmonar obstrutiva crônica não controladas, hipertiroidismo, doença de Parkinson, doenças oftálmicas (glaucoma) e hipersensibilidade à droga (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004; NEVILLE et al., 2004; FEIO; SAPETA, 2005; PETERSON et al., 2005).

O uso preventivo da pilocarpina, ou seja, antes do início da radioterapia tem se mostrado útil na prevenção dos efeitos deletérios da radiação. Entre os benefícios, destaca-se a ação citoprotetora da droga, redução na queixa de desconforto bucal e diminuição da hipofunção glandular (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004).

Quando a pilocarpina é ministrada apenas na etapa após ou durante a radioterapia, não promove no paciente grandes resultados, com baixa porcentagem de sucessos no que diz respeito à prevenção de xerostomia, ou seja, não impede sobremaneira o decréscimo do fluxo salivar, entretanto, os sintomas são minimizados (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004).

A grande dificuldade do uso da pilocarpina não reside nos vários efeitos colaterais ou na sua ineficácia, mas sim na adoção de um protocolo para estes pacientes e na aquisição do fármaco sendo importado e de custo elevado (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004).

Jham et al. (2006) verificaram se o uso do betanecol durante a radioterapia de câncer de cabeça e pescoço previne a xerostomia e diminuição do fluxo salivar induzidos pela radiação, em comparação com a saliva artificial. Antes do início da radioterapia, os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: sendo que o primeiro grupo recebeu como medicação concomitantemente à radioterapia 75 mg diárias de betanecol e o outro, saliva artificial. Um total de 43 pacientes foi randomizado neste ensaio clínico. Os grupos eram semelhantes quanto à idade, gênero, local do tumor primário, estadiamento do tumor, esquema de tratamento, equipamento de radioterapia e campo de irradiação. A saliva total em repouso (STR) e a saliva total estimulada (STE) de cada paciente foram coletadas em quatro estágios diferentes: basal, durante, imediatamente após e ao menos dois meses após o término da radioterapia. Além disso, era perguntado aos pacientes se eles sentiam a boca seca. Nos resultados, observou-se que a STR imediatamente após a radioterapia foi significativamente maior no primeiro grupo que usou o betanecol; e que os demais valores de fluxo salivar foram sempre maiores, também para este mesmo grupo, porém sem significância estatística. Pôde-se concluir neste estudo que o uso do betanecol durante a radioterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço está associado a maiores valores de STR imediatamente após a radioterapia, em comparação a um grupo semelhante de pacientes que não haviam usado betanecol.

Há também outros fármacos sialogogos disponíveis como o anetoletrione (FEIO; SAPETA, 2005). Neville et al. (2004) afirmam que esta medicação parece agir pelo aumento do número de receptores das glândulas salivares; e ainda que eficaz quando utilizada em separada, esta medicação tem sido combinada à pilocarpina e conseguiu melhoras em

pacientes que falharam na resposta ao uso de um único agente. Segundo Neville et al. (2004), a cevimelina, também pode ser utilizada como opção de tratamento. Conforme Feio; Sapeta (2005), esta substância é um agonista muscarínico seletivo para os receptores M1 e M3, atuando assim nos órgãos que os possuem, como as glândulas salivares e lacrimais, e não nos pulmões e coração, cujos receptores são M2 e M4. O efeito é mais duradouro que o da pilocarpina, persistindo durante seis horas. Peterson et al. (2005) afirmam que a dose, utilizada para aliviar os sintomas da xerostomia induzida por RT sem efeitos colaterais significativos, é de 30 mg de cevimelina, três vezes por dia.

Há também os métodos alternativos, como a acupuntura, que já foi citada como forma de tratamento da xerostomia por Blom et al., em 1996. Neste estudo, com 38 pacientes portadores de xerostomia induzida por radioterapia, 20 pacientes foram tratados com acupuntura clássica (grupo experimental) e 18 pacientes receberam acupuntura superficial como placebo (grupo controle). Em ambos os grupos, os pacientes apresentaram aumento significativo fluxo salivar após o tratamento de acupuntura. No grupo experimental 68% e no grupo controle 50% dos pacientes tinham aumentado as taxas de fluxo salivar no final do período de observação. O estudo indica que entre os pacientes que haviam aumentado as taxas de fluxo salivar já depois das primeiras 12 sessões de acupuntura, a maioria teve alta probabilidade de melhoria contínua após a conclusão do tratamento de acupuntura. As mudanças observadas no grupo controle eram um pouco menores e apareceram após uma fase de latência maior. Diferenças significativas para as taxas de fluxo salivar podem ser observadas apenas dentro de cada grupo, e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apenas houve diferença na melhoria das taxas de fluxo salivar entre os pacientes que foram irradiados dentro de um 1 ano antes do tratamento com acupuntura e os que receberam a radioterapia de vários anos anteriores. Os resultados indicam

que a acupuntura pode ser um método útil para o tratamento de xerostomia induzida por radiação, e que a acupuntura superficial não deve, de preferência ser usado como placebo.

Lopes; Mas; Zângaro (2006) verificaram o uso do laser de baixa potência, com comprimento de onda de 685 nm, na redução da incidência de xerostomia, gravidade da mucosite oral, e da dor associada à mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT. O estudo foi realizado em um grupo de 60 pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço e não submetidos à RT prévia na região de interesse, e nos quais os campos de irradiação englobassem as glândulas salivares. A RT foi realizada com dose diária que variou entre 1,8 e 2,0 Gy e a dose final ficou entre 45 e 72 Gy. As medições do volume salivar foram feitas no primeiro dia, 15 dias depois e no final do tratamento após 15 e 30 dias. A avaliação da mucosite bucal foi realizada uma vez por semana. Vinte e nove pacientes foram submetidos à RT sem laser e 31 pacientes submetidos à RT e laser com dose diária de 2 joules/cm² em pontos pré-determinados da mucosa bucal, glândulas parótida e submandibular. Durante a análise dos resultados foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo fluxo salivar estimulado e não estimulado maiores no grupo submetido à RT e laser, durante e após o tratamento. Na incidência de mucosite e dor, também houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que no grupo submetido à RT e laser foram menores. Enfim, os pacientes submetidos à associação de RT e laser tiveram menor incidência de xerostomia, mucosite bucal e dor quando comparados ao grupo de RT sem laser.

Há também algumas recomendações, conforme Neville et al. (2004), que acrescentam que os pacientes devem ser orientados a evitar todos os agentes que podem diminuir a salivação, especialmente o uso do tabaco e álcool. O paciente que faz uso de medicamentos xerogênicos deve ser reavaliado, com o objetivo de finalizar o uso destes fármacos, desde que

possível. Outra alternativa, para estes pacientes é fazer rotação com outros fármacos com efeitos terapêuticos idênticos, mas sem a ação xerogênica (FEIO; SAPETA, 2005).

Enfim, Neville et al. (2004), devido ao potencial aumento do risco de cáries dentárias em pacientes com xerostomia induzida por RT de cabeça e pescoço, recomendam visitas frequentes ao dentista. As aplicações de fluoreto no consultório e diariamente em casa podem ser usadas para prevenir as cáries, e os bochechos com clorexidina minimizam a formação de biofilme, reduzindo também o risco de doença periodontal.

4 DISCUSSÃO

Na literatura sobre neoplasias de cabeça e pescoço, há uma concordância geral entre os autores, de que a maioria das patologias encontradas é o CEC, acometendo de 90 a 95% dos casos (DEDIVITIS et al., 2004; MACHADO et al., 2004; NEVILLE et al., 2002; TEIXEIRA et al., 2009); e de que há uma alta incidência de carcinoma bucal em nosso país (DEDIVITIS et al., 2004; INCA, 2009), sendo na região Sudeste a mais alta taxa, conforme o estudo de Guerra; Gallo; Mendonça (2005).

A etiologia do câncer de boca e orofaringe está principalmente relacionada ao tabagismo e alcoolismo, como afirmam Neville et al. (2004), Feio; Sapeta (2005), Pinto (2008) e Teixeira et al. (2009). Estes dados estão de acordo com os resultados obtidos nos estudos de Machado et al. (2004), onde a maioria dos pacientes com carcinoma bucal eram fumantes e etilistas; de Dedivitis et al. (2004), onde 76,8% dos pacientes com CEC de boca eram tabagistas e 74% etilistas; e 84% dos pacientes com câncer de orofaringe eram tabagistas e 80% etilistas.

O gênero mais acometido pelas neoplasias de cabeça e pescoço, segundo a literatura consultada, é o masculino (GUEBUR et al., 2004; NEVILLE et al., 2004; PINTO, 2008). Esta informação coincide com as dos trabalhos de Machado et al. (2004), onde a maioria dos pacientes estudados foi do gênero masculino; e de Dedivitis et al. (2004), onde a relação de incidência masculino-feminino de pacientes com CEC na região bucal foi de 3,35:1; e para os pacientes portadores de neoplasias na orofaringe, a incidência masculino-feminino foi de 11,5:1. No trabalho de Guebur et al. (2004), todos os pacientes com CEC de boca e orofaringe eram do sexo masculino. E também coincidem com as informações da revisão de Guerra; Gallo; Mendonça (2005), onde a maioria das taxas de incidência de câncer bucal acometiam o sexo masculino, sendo de 8,3/100.000 homens em Porto Alegre; de 7,6/100.000 homens em

São Paulo. Na pesquisa de Sawada; Dias; Zago (2006), verificou-se que incidência maior de portadores de câncer de cabeça e pescoço foi nesse gênero. Porém, em Natal, conforme Guerra; Gallo; Mendonça (2005), a maior taxa de incidência ocorre no sexo feminino, sendo de 3,3/100.000 mulheres. A alta de incidência na população feminina também é observada no estudo de Teixeira et al. (2009), onde registrou-se um grande número de casos de CEC de boca em mulheres, apesar desta patologia ainda prevalecer no sexo masculino. Estes resultados onde a incidência feminina foi maior do que a masculina, é devido ao aumento de consumo de tabaco e bebidas alcoólicas por mulheres, como afirma Irish et al. (2006). Desta forma as neoplasias de cabeça e pescoço ainda têm uma maior ocorrência nos indivíduos do sexo masculino, mas as taxas de incidência no sexo feminino vêm aumentando bastante.

Em relação à idade, a literatura afirma que o câncer de boca e orofaringe acomete principalmente indivíduos acima de 50 anos (GUEBUR et al., 2004; NEVILLE et al., 2004; PINTO, 2008). Esta afirmação se repete no estudo de Machado et al. (2004), onde a maioria dos pacientes estudados apresentavam-se na sexta década de vida. No estudo realizado por Dedivitis et al. (2004), a idade dos pacientes portadores de carcinoma bucal apresentou mediana de 62 anos; e a idade dos portadores de neoplasias da orofaringe, mediana de 58 anos. No trabalho de Guebur et al. (2004) a média das idades dos pacientes com CEC de boca e orofaringe foi de 54,5 anos. Na pesquisa de Cardoso et al. (2005), a média das idades dos pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço foi de 53,5 anos; na de Sawada, Dias, Zago (2006), verificou-se incidência maior de portadores de câncer de cabeça e pescoço em indivíduos acima de 60 anos. No trabalho de Teixeira et al. (2009), os pacientes portadores de CEC de boca tinham idade média de 62 anos. Com base nesses fatos podemos verificar que a patologia em questão atinge em sua maioria indivíduos acima dos 50 anos de idade.

Em relação ao estadiamento clínico, os estudos que foram consultados neste trabalho, mostram que a maioria dos pacientes só procuram atendimento quando as lesões neoplásicas se encontram em fases avançadas. No estudo de Machado et al. (2004), os pacientes estudados possuíam histórico de evolução das lesões de 2 a 4 meses. No trabalho de Dedivitis et al. (2004), 53% dos pacientes com CEC de boca que procuram atendimento, apresentavam-se nos estádios III e IV; e 96% dos portadores de câncer de orofaringe tinham lesões nos estádios III e IV. Na pesquisa de Guebur et al. (2004), o estadiamento clínico das lesões encontradas nos pacientes também era avançado, sendo observados o estágio III e o IV. Na pesquisa de Sawada; Dias; Zago (2006), também com pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o estadiamento dos tumores mais frequentes foram o III e o IV. No trabalho de Teixeira et al. (2009), 52,4% dos pacientes estudados apresentaram-se em estágios III ou IV, sendo 40% com metástase regional.

Estas informações sobre o estadiamento clínico das lesões comprovam que, apesar de todos os esforços para a prevenção, o diagnóstico das neoplasias malignas continua sendo realizado tardiamente em muitos casos. Este diagnóstico tardio é causado pelo fato de que as lesões nos estágios iniciais são assintomáticas, portanto, não sendo observadas pelos pacientes, e/ou ainda sendo pouco valorizadas pelos portadores; e também pela falta de exames rotineiros das mucosas bucais por parte dos profissionais da saúde, uma vez que a boca é um sítio anatômico de fácil acesso para exame (CLOVIS; HOROWITZ; POEL, 2002; PINTO, 2008).

Quando uma neoplasia é diagnosticada tardiamente, necessita de um tratamento mais agressivo, o que gera efeitos deletérios mais danosos aos tecidos bucais, comprometendo muitas vezes a saúde geral do paciente e levando o radioterapeuta a recorrer a uma pausa no tratamento, para que o paciente possa se recuperar (KOWALSKI; NISHIMOTO, 2000; MILLER; HENRY; RAYENS, 2003). Com base no exposto, observa-se a necessidade de se

implantar e/ou enfatizar políticas públicas de educação e prevenção, onde seja instruída a realização do auto-exame bucal e importância do mesmo, para que seja possível a realização do diagnóstico precoce, com vistas a um prognóstico mais favorável.

Apesar de a radioterapia ser um tratamento importante para as neoplasias de cabeça e pescoço, ela acarreta em várias reações adversas (IRISH et al., 2006; JENSEN et al., 2003; JHAM; FREIRE, 2006; WALDRON; O'SULLIVAN, 2006). Algumas destas reações adversas são observadas na pesquisa de Almeida et al. (2004), onde as complicações bucais, encontradas em pacientes vítimas de câncer da cavidade bucal e orofaringe submetidos à radioterapia, incluíram: xerostomia, cáries, doença periodontal, fatores traumáticos, mucosite, trismo e osteorradionecrose. No trabalho de Cardoso et al. (2005) onde os efeitos, em portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, submetidos à cirurgia e radioterapia, foram: dermatite, mucosite, alteração do paladar e disfagia, que cresceram em proporção a partir da segunda semana de tratamento até o final das aplicações, decrescendo visivelmente quando do término, chegando próximos aos valores basais após 180 dias. Quanto à xerostomia, a redução ocorreu mais lentamente e com menor efetividade. Cárie, trismo e osteorradionecrose não foram observados durante o período de avaliação. Na pesquisa de Sawada; Dias; Zago (2006) a xerostomia foi o sintoma mais evidente (84,5%). No trabalho de Paiva et al. (2007) sobre as complicações orais apresentadas por pacientes submetidos à terapia antineoplásica, verificou-se que 56,5% dos pacientes desenvolveram somente complicações bucais agudas, 30,5% dos pacientes apresentaram complicações tardias e 13% ambas as complicações. Dentre as complicações agudas, houve maior prevalência de xerostomia (79,5%), seguida de disgeusia e mucosite (53,8%), candidíase oral pseudomembranosa (51,3%), herpes simples (5,12%) e trismo (2,6%). Quanto às tardias, houve predomínio da xerostomia (90,5%), seguida de candidíase (28,6%), disgeusia (23,8%),

trismo (14,3%), herpes (9,5%) e cárie de radiação (4,8%). No estudo de Caccelli; Pereira; Rapoport (2009) observou-se 83,6% pacientes apresentaram mucosite e 75,5%, xerostomia.

Estes vários efeitos adversos observados nestes estudos estão em concordância com as literaturas consultadas, que cita como principais consequências do tratamento radioterápico: dermatite, mucosite, xerostomia, perda do paladar, disfagia, ardência, trismo, cárie e osteorradionecrose (ALMEIDA et al., 2004; CARDOSO et al., 2005; SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Pode-se observar que, nos estudos consultados neste trabalho, os pacientes apresentaram uma diversidade de complicações, sendo a xerostomia a mais frequente, na maioria dos trabalhos, exceto no de Caccelli; Pereira; Rapoport (2009), onde a complicação mais frequente foi a mucosite.

A xerostomia, por sua vez, também causa danos na fisiologia bucal, tais como: dificuldade na mastigação, deglutição, fonação e um aumento na prevalência de infecções como candidoses, cárie dentárias e doença periodontal (LIMA et al., 2004; FEIO; SAPETA, 2005; SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Como foram vistos nos estudos acima onde havia a presença de cáries, candidíase e doença periodontal nos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico.

As complicações causadas pela xerostomia diminuem a qualidade de vida dos pacientes, pois muda os hábitos dos mesmos: não conseguem se alimentar sem a adição de líquidos, pois o bolo alimentar não se forma de acordo em razão da secura bucal; faz os mesmos acordarem à noite durante o sono, para tomar água, porque a boca fica seca e as mucosas colabadas; queixam-se de não poder comer sólidos, apenas líquidos e pastosos pouco espessos, da dificuldade de se alimentar em público, e falar, pois necessita ingerir líquidos para isso (GUEBUR et al., 2004; LIMA et al., 2004). Esta diminuição da qualidade de vida também é confirmada no estudo de Sawada; Dias; Zago (2006), que avaliaram a influência dos efeitos colaterais da radioterapia na qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça

e pescoço. Nos resultados observou-se que os pacientes queixavam-se de saliva pegajosa (75,1%), pele ressecada (65,7%), irritação e depressão (56,3%), dificuldade no paladar (72%) e dores de garganta (34,4%).

Todas estas complicações ocorrem devido ao fato da saliva ser alterada pela radioterapia de forma quantitativa e também qualitativa. Lima et al. (2004), demonstraram que a radioterapia quando aplicada na região da cabeça e do pescoço provoca uma redução progressiva no fluxo e pH salivar em função do tempo. Em seu estudo, ocorreu uma redução de 50% do fluxo salivar durante o tratamento radioterápico e 79% após o término do tratamento. O pH da saliva também diminuiu, a média do pH registrada antes do tratamento foi de 7,6; que diminuiu e manteve-se em 6,8 por até seis meses após o tratamento radioterápico. Já o trabalho de Almeida et al. (2004), demonstrou que os efeitos da radiação são mais significantes com relação ao fluxo salivar do que com a alteração do pH. Observou-se a ausência do fluxo salivar em 17% dos pacientes irradiados e que a média de fluxo salivar destes pacientes era bem mais baixa (0,2ml/min) que os não irradiados (1,4ml/min). Já a média do pH salivar dos pacientes irradiados foi de 6,03 não sendo considerado diferente estatisticamente do pH do grupo não irradiado (pH= 5,96). No estudo de Guebur et al. (2004) encontrou-se uma diminuição de fluxo salivar total não estimulado de 62,9% após o tratamento radioterápico. De acordo com estes estudos, pode-se verificar que é de concordância geral dos autores que ocorre uma diminuição no fluxo salivar devido à radioterapia. Já em relação à diminuição de pH, embora a maioria concorde que esta ocorra, Almeida et al. (2004) não acreditam que ocorra de forma significativa.

Estas alterações quantitativas e qualitativas na saliva devido à radioterapia, que são decorrentes de danos à estrutura das glândulas salivares, explicam os efeitos adversos da xerostomia, uma vez que a saliva alterada, seus componentes vão estar também, impedindo suas funções de agirem adequadamente. Assim ocorrerá alteração da microbiota oral, e os

pacientes estarão mais susceptíveis a desenvolver cáries, doença periodontal e infecções fúngicas e bacterianas; não poderão mastigar e deglutir adequadamente, já que o bolo alimentar não foi corretamente processado; e nem falar, já que as mucosas estarão colabadas devido à falta de hidratação (FEIO; SAPETA, 2004; GUEBUR et al., 2004; JENSEN et al., 2003; LIMA et al., 2004). Todos estes fatores contribuem para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006).

Em relação aos danos à estrutura das glândulas salivares, há total consenso entre os autores consultados, que a radioterapia resulta em alterações histológicas no parênquima da glândula, devido à destruição da microcirculação, infiltração de células leucocitárias, seguidos de degeneração, necrose e fibrose. Estas alterações histológicas resultam numa saliva mais espessa e viscosa, com coloração escurecida, espumante e ácida (FEIO; SAPETA, 2005; JENSEN et al., 2003; LOPES; MAS; ZÂNGARO, 2006; PAGOTTO; CARVALHO, 2006; PETERSON et al., 2005; SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006; SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Embora este mecanismo de alteração na glândula salivar já esteja esclarecido, ainda não se sabe por qual motivo a radiação acarreta em danos vasculares, que são o ponto inicial para a cadeia de eventos que leva a alteração.

Muitos autores afirmam que os ácinos serosos, os quais produzem secreção aquosa e fina, são mais radiosensíveis, sofrendo assim, mais intensamente os danos causados pela radioterapia, resultando em diminuição/cessamento de sua secreção. Desta forma os ácinos mucosos ficam responsáveis por quase toda a saliva produzida, assim a mesma apresenta-se viscosa e espessa (FEIO; SAPETA, 2005; JENSEN et al., 2003; PAGOTTO; CARVALHO, 2006). Porém, entre estes autores, somente JENSEN et al. (2003), explica o motivo desta radiosensibilidade, que segundo o mesmo é devido à presença de metais pesados nos grânulos dos ácinos serosos, e que com a utilização da radioterapia ocorre liberação de radicais livres. Mas o trabalho de Burlage et al. (2001), mostra que as glândulas

submandibulares (mistas) e sublinguais (mucosas) não são mais resistentes à radiação do que as parótidas (serosas). Ele estudou as diferenças de radiosensibilidade existentes entre as glândulas parótida e submandibular/sublingual, utilizando a mesma dose de radiação para todas as glândulas, e observou que o fluxo salivar diminuiu em 80%, em ambas as glândulas. Este estudo sugere que a dose de tolerância para as glândulas submandibulares/sublinguais é comparável à dose das parótidas.

Em relação à dose e tempo de radiação que resulta em danos as glândulas salivares, há uma total discordância entre os autores. Para Sonis; Fazio; Fang (1996), as alterações ocorrem logo após o início da terapia radioterápica, com doses de 10 a 15 Gy, no fim da primeira semana de tratamento. Jensen et al. (2003), em sua revisão de literatura, afirmaram que o fluxo pode ser reduzido, mesmo com doses relativamente baixas de 10 a 15 Gy; e que quando as glândulas parótidas são totalmente irradiadas com doses superiores a 60 Gy, surgem danos permanentes, mas que quando se utiliza doses inferiores a 52 Gy, ocorre a recuperação parcial da função das glândulas salivares. No trabalho de Guebur et al. (2004), onde todos os pacientes receberam doses de radiação entre 52,8 e 70,4 Gy, e a maioria dos pacientes tiveram diminuição da quantidade de saliva. Na pesquisa de Lima et al. (2004), o fluxo salivar dos indivíduos diminuiu em 50% quando receberam a dose de 15 Gy. Para Lopes; Mas; Zângaro (2006) as alterações se iniciam logo nos primeiros dias de RT, sendo mais evidente quando os tecidos acumulam doses de 20 Gy. Sawada; Dias; Zago (2006) afirmam que a taxa das doses de radiação entre 22,2 e 54 Gy causam danos no parênquima das glândulas salivares. Conforme Pagotto; Carvalho (2006), a radioterapia causa modificações reversíveis nas glândulas salivares quando abaixo de 30 Gy; e modificações permanentes acima de 60 Gy. Observa-se que há grande variação entre os autores quando se referem ao limite das doses prejudiciais, sendo que Sonis; Fazio; Fang (1996) e Jensen et al. (2003) concordam que o fluxo pode ser reduzido, mesmo com doses baixas de 10 a 15 Gy. Em relação à possível

recuperação da glândula, pouco se sabe. Jensen et al. (2003) e Pagotto; Carvalho (2006) concordam que doses acima de 60 Gy induzem à alterações permanentes; mas discordam sobre o limite de dose para que ocorra uma recuperação parcial, Jensen et al. (2003) afirmam que é de 52 Gy e Pagotto; Carvalho (2006) relatam que modificações reversíveis nas glândulas salivares só é possível quando são usadas doses abaixo de 30 Gy.

Embora seja sabido que as reações adversas à radioterapia dependem do volume e do local irradiados, da dose total e do tempo de tratamento (IRISH et al., 2006; JHAM; FREIRE, 2006; JENSEN et al., 2003; WALDRON; O’SULLIVAN, 2006); não podemos chegar a um consenso sobre qual dose de radiação é prejudicial, levando a xerostomia, uma vez que as doses utilizadas nos estudos são variáveis, o tempo de aplicação das mesmas também e o volume de tecido glandular irradiado não é exatamente definido, muito variável ou desconhecido. Assim, não se pode comparar os estudos sobre dose-volume-resposta.

Em relação ao tratamento, há na literatura uma variedade de opções, como, substitutos da saliva, estimulantes salivares, drogas sialogogas e até o uso de acupuntura. Sendo que a maioria dos tratamentos são realizados utilizando-se os agentes sistêmicos. Estes são mais utilizados porque, além de atenuar a xerostomia, diminuem também os problemas bucais associados com a hipofunção das glândulas salivares, através da elevação do fluxo salivar; já os substitutos e estimulantes salivares, apesar de ter boa eficácia, só atenuam a xerostomia. Dentre todos os agentes sistêmicos, o mais prescrito é a pilocarpina (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004; BLOM et al., 1996; FEIO; SAPETA, 2005; JHAM; FREIRE, 2006; NEVILLE et al., 2004; PETERSON et al., 2005).

Apesar de apresentar vários efeitos adversos, a pilocarpina é uma droga segura, mediante avaliação médica do paciente, e eficiente na estimulação do fluxo salivar, desde que haja parênquima glandular remanescente viável. Sua administração profilática em pacientes submetidos à irradiação, para tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço, exerce papel

protetor, preservando o parênquima glandular e reduzindo a severidade da xerostomia causada pela radioterapia (BAPTISTA NETO; SUGAYA, 2004).

Em pacientes que estejam impossibilitados de utilizarem a pilocarpina por motivos sistêmicos, pode-se recorrer a outras drogas sistêmicas, como por exemplo, o betanecol, que se levando em conta a eficácia, segurança, comodidade e custo, representa uma alternativa viável para a prevenção da xerostomia induzida por radioterapia (JHAM et al., 2006).

Uma outra alternativa também para diminuir os danos causados pela xerostomia é o uso do laser de baixa potência em associação a RT, como demonstrado no estudo de Lopes; Mas; Zângaro (2006), onde os pacientes que se submeteram a RT juntamente com o uso do laser de baixa potência tiveram menor incidência de xerostomia, mucosite bucal e dor quando comparados ao grupo de RT sem laser; e dessa forma a qualidade de vida deles não foi tão diminuída.

Pelo exposto aqui, observa-se que ainda há alguns pontos a serem esclarecidos, mostrando assim, a necessidade da realização de mais estudos sobre: como minimizar os danos produzidos pela radioterapia na região de cabeça e pescoço; como ocorre a destruição da microcirculação no parênquima glandular; radiosensibilidade e radiorresistência das células acinares; determinação de um limiar de dose para que se possa realizar a radioterapia com menos sequelas; e estudos comparando o betanecol com a pilocarpina, durante a radioterapia, para definir a droga com maior eficácia e melhor relação custo/benefício.

5 CONCLUSÃO

A radioterapia como tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço, apesar de apresentar bons resultados, acarreta em várias sequelas, sendo a xerostomia, a mais frequente. Esta complicação ocorre devido ao fato desta terapia resultar em alterações histopatológicas no parênquima das glândulas salivares, levando a alterações quantitativas e qualitativas no fluxo salivar, assim, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes irradiados.

Dentre as várias alternativas de tratamento para a xerostomia, deve-se dar preferência para o uso de agentes sistêmicos, sendo a pilocarpina, o medicamento de escolha. É de suma importância a realização de avaliação médica antes do uso da pilocarpina, devido ao fato desta substância apresentar diversos efeitos colaterais e contra-indicações.

Desta forma é de fundamental importância a realização do acompanhamento pelo cirurgião-dentista antes, durante e após o tratamento, para amenizar o desconforto, dar orientações para aliviá-los, melhorando a qualidade de vida destes pacientes e promovendo melhor enfrentamento destes ao tratamento em geral.

Os dados sugerem a necessidade de implantação de uma política de prevenção e controle do câncer de cabeça e pescoço em nosso país, no sentido de viabilizar a redução no número de novos casos, diagnóstico precoce e melhor prognóstico e tratamento dessas neoplasias.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F. C. S. *et al.* Avaliação odontológica em pacientes com câncer de boca pré e pós tratamento oncológico – Uma proposta de protocolo. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.*, João Pessoa, v. 4, n. 1, p. 25-31, jan./abr. 2004.
- BAPTISTA NETO, C.; SUGAYA, N. N. Tratamento da xerostomia em pacientes irradiados na região da cabeça e pescoço. *Rev. Biociên.*, Taubaté, v. 10, n. 3, p. 147-151, jul/set. 2004.
- BLOM, M. *et al.* Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Oral Onco. Eur. J. Cancer*, v. 32B, n. 3, p. 182-190, 1996.
- BURLAGE, F. R. *et al.* Parotid and submandibular/ sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiother. Oncol.*, v. 61, p. 271-274, 2001.
- CACCELLI, E. M. N.; PEREIRA, M. L. M. P.; RAPOPORT, A. Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, v. 38, n. 2, p. 80–83, abril/maio/junho 2009.
- CARDOSO, M. F. A. *et al.* Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 38, n. 2, p. 107–115, 2005.
- CLOVIS, J. B.; HOROWITZ, A. M.; POEL, D. H. Oral and pharyngeal cancer: knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J. Can. Dent. Assoc.*, v. 68, p. 415-420, 2002.
- DEDIVITIS, R. A. *et al.* Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v. 70, n. 1, p. 35-40, jan./fev. 2004.
- FEIO, M.; SAPETA, P. Xerostomia em cuidados Paliativos. *Acta. Med. Port.*, v. 18, p. 459-466, 2005.
- GUEBUR, M. I. *et al.* Alterações do fluxo salivar total não estimulado em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe submetidos à radioterapia por hiperfracionamento. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 50, n. 2, p. 103-8, 2004.
- GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; MENDONÇA, G. A. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer. Brasil. Ministério da Saúde [citado em 05 de outubro de 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>

IRISH, J. *et al.* Câncer de Cabeça e Pescoço. In POLLOCK, R.E. *Manual de Oncologia Clínica da UICC*. 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006, p. 331-355.

JENSEN, S. B. *et al.* Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Supp. Care Cancer*, v. 11, p. 207-225, 2003.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v. 72, n. 5, p. 704-708, 2006.

JHAM, B. C. *et al.* A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol. in press*, 2006.

KOWALSKI, L. P.; NISHIMOTO, I. N. Epidemiologia do câncer de boca. In: PARISE J. R. *O câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos*. São Paulo: Sarvier; 2000.

LIMA, A. A. S. *et al.* Velocidade do fluxo e pH salivar após radioterapia da região de cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 50, n. 4, p. 287-293, 2004.

LOPES, C. O.; MAS, J. R. I.; ZÂNGARO, R. A. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso de laser de baixa potência. *Radiol. Bras.*, v. 39, n. 2, p. 131-136, 2006.

MACHADO, A. C. P. *et al.* Perfil epidemiológico, tratamento e sobrevida de pacientes com câncer bucal em Taubaté e região. *Rev. Biociênc.*, Taubaté, v. 9, n. 4, p. 65-71, out./dez. 2003.

MILLER, C. S.; HENRY, R. G.; RAYENS, M. K. Disparities in risk of and survival from oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 95, n. 5, p. 570-575, 2003.

MORAIS, H. H. A. *et al.* Oxigenoterapia hiperbárica na abordagem cirúrgica do paciente irradiado. *RGO*, Porto Alegre, v. 56, n. 2, p. 207-212, abr./jun. 2008.

NEVILLE, B. W. *et al.* *Patologia oral e maxilofacial*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 253-255; 383.

PAGOTTO, S. R.; CARVALHO, M. B. Prevenção e tratamento dos efeitos da radioterapia na cavidade oral. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, v. 60, n. 6, p. 499-502, 2006.

PAIVA, M. D. E. B. *et al.* Estudo retrospectivo das complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica em pacientes do Hospital Napoleão Laureano – PB. *Odontologia. Clín. Científ.*, Recife, v. 6, n. 1, p. 51-55, jan/mar., 2007.

PETERSON, L. J. *et al.* *Cirurgia oral e maxilofacial*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p.431-438.

PINTO, V. G. *Saúde Bucal Coletiva*. 5ª ed. São Paulo: Santos, 2008, p. 529-37.

SAWADA, N. O.; DIAS, M. A.; ZAGO, M. M. F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 52, n. 4, p. 323-329, 2006.

SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. *Princípios e Prática de Medicina Oral*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 331-349.

TEIXEIRA, A. K. M. *et al.* Carcinoma espinocelular da cavidade bucal: um estudo epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 55, n. 3, p. 229-236, 2009.

WALDRON, J.; O'SULLIVAN, B. Princípios da Radioterapia Oncológica. In POLLOCK, R. E. *Manual de Oncologia Clínica da UICC*. 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006, p. 225-42.

WHITMYER, C. C.; WASKOWSKI, J. C.; IFFLAND, H. A. Radiotherapy and sequelae: preventive and management protocols. *J. Dent. Hyg.*, Chicago, v. 71, n. 1, p. 23-29, Jan./Feb. 1997.

XAVIER, C. B.; VOGT, B. F.; ZAMBRANO, C. B. B. Revisão de aspectos relacionados à mucosite e xerostomia em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. *Rev. Robrac*, v. 13, n. 35, p. 14-17, 2004.