

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Odontologia

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS SALIVARES E DOS COMPOSTOS
SULFURADOS VOLÁTEIS DOS PACIENTES COM CÂNCER EM CABEÇA E
PESCOÇO, DURANTE O TRATAMENTO ONCOLÓGICO.**

Juliana Maria Braga Sclauser

Belo Horizonte

2016

Juliana Maria Braga Sclauser

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS SALIVARES E DOS COMPOSTOS
SULFURADOS VOLÁTEIS DOS PACIENTES COM CÂNCER EM CABEÇA E
PESCOÇO, DURANTE O TRATAMENTO ONCOLÓGICO.**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em odontologia.

Área de concentração: Estomatologia

Orientador: Prof^a. Dra. Tânia Mara Pimenta Amaral

Co-orientador: Prof^o. Dr. Ricardo Alves Mesquita

Belo Horizonte

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

S419a Sclauser, Juliana Maria Braga
2016 Avaliação dos parâmetros salivares e dos compostos
T sulfurados voláteis dos pacientes com câncer em cabeça e pescoço,
durante o tratamento oncológico /
Juliana Maria Braga Sclauser. – 2016.

95 f.: il.

Orientador (a): Tânia Mara Pimenta Amaral

Coorientador (a): Ricardo Alves Mesquita

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Odontologia.

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Radioterapia. 3.
Quimioterapia. 4. Saliva. 5. Compostos de enxofre. I. Amaral,
Tânia Mara Pimenta.

II. Mesquita, Ricardo Alves. III. Universidade Federal de Minas
Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK D047

Biblioteca da Faculdade de Odontologia - UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



FOLHA DE APROVAÇÃO


Avaliação dos parâmetros salivares e dos Compostos Sulfurados Voláteis dos pacientes com câncer em cabeça e pescoço, durante o tratamento oncológico.

JULIANA MARIA BRAGA SCLAUSER BASILIO


Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, área de concentração Estomatologia.

Aprovada em 01 de julho de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Tania Mara Pimenta Amaral - Orientador
UFMG


Prof(a). Ricardo Alves de Mesquita
UFMG


Prof(a). Jose Miguel Amenabar
Univerdidade Federal Do Paraná


Prof(a). Wagner Rodrigues Santos
UFMG

Belo Horizonte, 1 de julho de 2016.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA JULIANA MARIA BRAGA SCLAUSER BASILIO

Aos 01 dias de julho de 2016, às 14:00 horas, na sala 3403 da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores Tania Mara Pimenta Amaral (Orientadora) – FO/UFMG, Ricardo Alves de Mesquita (Coorientador) – FO/UFMG, José Miguel Amenabar – Universidade Federal Do Paraná e Vagner Rodrigues Santos – FO/UFMG, para julgamento da dissertação intitulada: **Avaliação dos parâmetros salivares e dos Compostos Sulfurados Voláteis dos pacientes com câncer em cabeça e pescoço, durante o tratamento oncológico.** A Presidente da Banca, abriu os trabalhos e apresentou a Comissão Examinadora. Após a exposição oral do trabalho pela aluna e arguição pelos membros da banca, a Comissão Examinadora considerou a candidata:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão. Belo Horizonte, 01 de julho de 2016.


Prof(a). Tania Mara Pimenta Amaral


Prof(a). Ricardo Alves de Mesquita


Prof(a). José Miguel Amenabar


Prof(a). Vagner Rodrigues Santos

Dedico este trabalho à minha família: meu apoio, meu exemplo, minha inspiração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a *Deus*, a maior força que me fez chegar até aqui.

Agradeço à minha orientadora *Tânia Mara Pimenta Amaral*, pela amável acolhida e por ter acreditado em mim. Com sua doçura e espiritualidade, ajudou-me a enfrentar as dificuldades diárias e conduziu-me com excelência nesses dois anos de muito estudo e aprendizado. Muito, muito obrigada.

Ao co-orientador *Ricardo Aves Mesquita*, pelo apoio, pelas opiniões, e pela ajuda, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao sempre Professor *Miguel Houri Neto*, que, de forma mágica e única, me mostrou a estatística de forma mais serena e compreensível. Obrigada pelo carinho, pelos ensinamentos, pela parceria e confiança em mim. Pra sempre em meu coração.

A todos os professores do programa de Pós – Graduação pelo aprendizado que me proporcionaram e pela dedicação aos alunos. Em especial, ao professor *Vagner Rodrigues Santos*, pela disponibilidade em sempre me ajudar e às professoras *Maria Cássia Ferreira de Aguiar* e *Maria Auxiliadora Vieira do Carmo*, pelo carinho e atenção que tiveram comigo ao longo desses anos.

Aos meus professores de formação: *Evandro Neves Abdo*, *Ozair Leite* e *Hermínia Marques Capistrano*. Vocês são meu exemplo.

À querida professora *Cláudia Borges Brasileiro*. Obrigada pela parceria e amizade. Sua presença foi muito importante para mim ao longo desta caminhada.

À equipe dos médicos do Hospital São Francisco e toda a equipe de funcionários. Vocês me receberam com muito carinho e se dedicaram a esta pesquisa. Em especial ao médico *Arnoldo Mafrapor* confiar em mim, pela credibilidade sempre oferecida ao trabalho do estomatologista e pelo carinho e amizade de sempre. Você é o meu mestre nos ensinamentos oncológicos e meu exemplo ao cuidar dos pacientes, de maneira tão atenciosa. Muito obrigada *Arnoldo!!*

Às funcionárias do Colegiado de Pós-graduação e aos funcionários do setor de Radiologia da FO-UFMG. Muito obrigada pela atenção e carinho.

Aos funcionários do laboratório de Patologia da FO-UFMG, em especial ao *Domênico Romano Romani*. Obrigada pela disponibilidade de sempre em me ajudar e pela amizade.

Aos amigos e companheiros de mestrado... que “turma boa” e quanta cumplicidade! Dividimos momentos de lazer e momentos de aflição e angústia.... Obrigada a todos!

À amiga *Camila de Nazaré Alves de Oliveira Kato*.... muito , muito obrigada!! Você me acolheu e estava sempre presente e disponível para me ajudar. E como simplificou momentos de “quase desespero”. Aprendi muito com você. Obrigada pela amizade, pela dedicação e pelos momentos de cumplicidade.

Ao amigo e companheiro de coleta e trabalho *Alessandro Oliveira de Jesus*. Você foi meu parceiro e foi fundamental nessa minha caminhada. Eu sei que posso sempre contar com você. Obrigada amigo!!

À *Meiriane Cristina Faria Soares* pela disponibilidade em me ajudar. Muito obrigada pela atenção, pela paciência e pelos ensinamentos.

A *Olinda Tárzia* pela grande ajuda proporcionada a esta pesquisa. Obrigada pelos ensinamentos!

A todos os meus queridos pacientes. Sempre aprendo um pouco mais com vocês!

À Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro que me foi concedido.

Para finalizar, agradeço aos amores da minha vida: PAI, *Miguel Sclauser*, e MÃE, *Maria do Carmo Sclauser*, meus exemplos de vida, de amor e dedicação aos filhos; aos meus IRMÃOS, *Marcelo Braga Sclauser* e *Isabela M. Braga Sclauser*.

Pessoa, pelo companheirismo e amizade – sei que posso contar sempre com vocês; e agradeço às minhas FILHAS, *Mariana Sclauser Basílio* e *Helena Sclauser Basílio*, minhas princesas que tanto amo: é por vocês que me esforço e tento melhorar sempre um pouco a cada dia. Minha família, muito obrigada pelo apoio de sempre!! Amo vocês!!

*Mas se desejarmos fortemente o melhor e, principalmente, lutarmos pelo melhor...
O melhor vai se instalar em nossa vida. Porque sou do tamanho daquilo que vejo,
e não do tamanho da minha altura.*

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste trabalho foi investigar as alterações dos parâmetros salivares e dos níveis dos compostos sulfurados voláteis(CSV), durante o tratamento oncológico, em pacientes com carcinoma espinocelular em cabeça e pescoço.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo clínico de segmento, em que 24 pacientes foram examinados em dois momentos: antes de iniciar o tratamento com radioterapia e quimioterapia e após o término das 39 sessões de radioterapia. Avaliação da presença de saburra lingual foi realizada durante o exame clínico. Os parâmetros salivares avaliados foram: fluxo salivar em repouso e estimulado os quais foram coletados durante 05 minutos em um tubo Falcom milimetrado. Para a saliva estimulada utilizou-se o hiperboloide (instrumento de mastigação); a viscosidade pelo viscosímetro de Ostwald modificado (modelo Cannon-Frenske Routine); o pH foi mensurado com um pHmetro digital portátil (model Checker® 1 - HI98103). A avaliação dos CSV foi feita pelo método da cromatografia gasosa utilizando Oral Chroma™. A escala EVA foi registrada em valores de zero a dez, em relação à sensação da boca seca do paciente. Os resultados foram analisados por meio do programa SPSS versão 17.0, com nível de confiança de 95%. **RESULTADOS:** Os resultados mostraram que houve uma redução estatisticamente significativa do fluxo salivar estimulado e em repouso ($p= 0,0002$ e $p= 0,0005$ respectivamente) e do pH ($p=0,0151$). Observou-se aumento significativo da viscosidade após o término do tratamento ($p= 0,0420$) e também um aumento da xerostomia ($p <0,0001$). As concentrações dos CSV não sofreram alterações ao final do tratamento. **CONCLUSÃO:** Estes resultados demonstraram que o tratamento oncológico provoca uma redução do fluxo salivar e do pH, aumento da viscosidade e da xerostomia. As concentrações dos CSV não sofreram alterações ao final do tratamento, mesmo ocorrendo as alterações dos parâmetros salivares.

Palavras-chave: Câncer em cabeça e pescoço. Radioterapia. Quimioterapia. Saliva. Viscosidade. Compostos sulfurados voláteis

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate changes in salivary parameters and levels of volatile sulfur compounds (VSC) during the oncological treatment in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.

MATERIALS AND METHODS: clinical study segmented in which 24 patients were examined in two stages: before starting treatment with radiotherapy and chemotherapy and after the end of the 39 radiotherapy sessions. Evaluation of the presence of tongue coating was performed during clinical examination. The salivary evaluated parameters were: salivary flow at unstimulated and stimulated which were collected during 05 minutes in a graph Falcon tube. For the stimulated saliva used the hyperboloid (chewing instrument); the viscosity by viscometer Ostwald modified (Cannon-Frenske Routine model); pH was measured with a portable digital pH meter (model Checker® 1 - HI98103). The evaluation was made by the CSV method of gas chromatography using Oral Chroma™. The VAS scale was recorded at values from zero to ten, with the sensation of dry mouth patients. The results were analyzed using SPSS version 17.0 with 95% confidence level. **RESULTS:** The results showed a statistically significant reduction in salivary flow stimulated and unstimulated ($p = 0.0002$ and $p = 0.0005$ respectively) and pH ($p = 0.0151$). A significant increase in viscosity after the treatment ($p = 0.0420$) and an increase of xerostomia ($p < 0.0001$). The CSV concentrations did not change after treatment. **CONCLUSION:** These results demonstrate that cancer treatment causes a reduced salivary flow and pH, increased viscosity and xerostomia. The CSV concentrations did not change after treatment, even occurring changes in salivary parameters.

KEYWORDS: Cancer of the head and neck. Radiotherapy. Chemotherapy. Saliva. Viscosity. volatile sulfur compounds

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Figura 01- | Escala Eva..... | 40 |
| Figura 02- | Sialogogo mecânico:hiperboloide..... | 40 |
| Figura 03- | Tubo Falcon..... | 41 |
| Figura 04- | Aparelho Oral Chroma™..... | 42 |
| Figura 05- | Obtenção dos gases orais..... | 42 |
| Figura 06- | Inserção dos gases no aparelho..... | 43 |
| Figura 07- | Viscosímetro de Ostwald..... | 44 |
| Figura 08- | pHmetro digital portátil..... | 44 |
| Figura 09- | Aparelho de radioterapia- Acelerador Linear..... | 45 |
| Figura 10- | Máscara..... | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------|--|
| CEC | Carcinoma Espinocelular |
| cGY | centiGray |
| COEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CSV | Compostos Sulfurados Voláteis |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| GY | Gray |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 17 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 20 |
| 2.1 Neoplasia de cabeça e pescoço..... | 20 |
| 2.2 Saliva..... | 22 |
| 2.3 Fluxo salivar | 23 |
| 2.4 Viscosidade salivar | 26 |
| 2.5 pH salivar..... | 28 |
| 2.6 Saburra lingual | 29 |
| 2.7 CSV | 30 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 33 |
| 4 OBJETIVOS | 35 |
| 4.1 Objetivos gerais..... | 35 |
| 4.2 Objetivos específicos..... | 35 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS | 37 |
| 5.1 Seleção da amostra..... | 37 |
| 5.2 Critérios de inclusão | 37 |
| 5.3 Critérios de exclusão | 38 |
| 5.4 Desenho de estudo | 38 |
| 5.5 Protocolo de coleta dos dados | 38 |
| 5.5.1 Protocolo do tratamento radioterápico..... | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 5.5.2 Protocolo de tratamento quimioterápico: | 46 |
| 5.5.3 Análise estatística:..... | 47 |
| 6 RESULTADOS | 50 |
| 6.1 Artigo Científico: | 51 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 70 |
| 8 CONCLUSÕES | 74 |
| 9 REFERÊNCIAS | 77 |
| ANEXOS | 86 |
| ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG..... | 86 |
| ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 87 |
| ANEXO C - Ficha Clínica..... | 90 |
| ANEXO D - Recomendações pré-halimetria..... | 92 |
| Produção intelectual desenvolvida durante o curso..... | 94 |

...

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A saliva possui inúmeras funções relacionadas à manutenção da integridade bucal e sistêmica e é fundamental para a primeira linha de defesa bucal. Entre suas diversas funções, podem ser citadas a reparação tecidual, o tamponamento, a proteção mecânica, a digestão, a gustação, a ação antimicrobiana e a manutenção da integridade dos elementos dentais (FALCÃO *et al.*, 2013). Segundo Waterman (1988), a eficácia da saliva como lubrificante depende da sua viscosidade, e, como se sabe, a lubrificação da saliva é essencial para a saúde bucal, pois facilita os movimentos da língua e dos lábios, auxiliando a deglutição. A variação da viscosidade indica alterações na constituição salivar, particularmente causadas pela secreção de glicoproteínas salivares. Ao utilizar métodos sialométricos (fluxo salivar) e sialoquímicos, determinadas substâncias podem ser dosadas e, assim, contribuir para o diagnóstico de doenças a partir do exame de níveis de elementos inorgânicos e orgânicos, como dosagens hormonais, pesquisa de agentes biológicos virais, bacterianos e fúngicos, além de marcadores biológicos úteis no diagnóstico e prognóstico do câncer (MOURA *et al.*, 2008). A importância da saliva como meio de diagnóstico de doenças orais e sistêmicas tem sido objeto de estudo de diversos pesquisadores.

Tumores de cabeça e pescoço correspondem ao quinto tipo de câncer mais comum no mundo e o diagnóstico tardio ainda é considerado a maior causa da alta mortalidade e morbidade (GALLO *et al.*, 2016). No Brasil, segundo registros do INCA (2016), alguns tipos de câncer de cabeça e pescoço têm considerável incidência, sendo a sexta maior causa de morte no país. Frequentemente a doença é diagnosticada em estádios clínicos avançados, o que determina um pior prognóstico e uma menor taxa de cura. O tratamento torna-se mais complexo e dispendioso

sendo essencialmente cirúrgico e frequentemente associado à radioterapia e/ou à quimioterapia (CASATI *et al.*, 2012).

A hipossalivação é uma das sequelas mais frequentes e é definida como uma condição clínica caracterizada pela redução qualitativa e quantitativa do fluxo salivar (MÖLLER *et al.*, 2004; LIMA *et al.*, 2004). Hipossalivação pode causar desconforto como a sensação de boca seca e levar ao comprometimento dos tecidos da cavidade bucal e de suas funções, o que ocasiona um impacto na qualidade de vida do paciente (LEE *et al.*, 2012).

A hipossalivação também diminui a capacidade de autolimpeza e favorece a proliferação de bactérias anaeróbias gram-negativas envolvidas na formação de odoríferos na cavidade bucal (CALIL E MARCONDES, 2006). Quando ocorre a redução do fluxo salivar, a saliva torna-se mais viscosa e leva à precipitação de depósitos saburrosos na língua (TARZIA, 2003). Quiryne colaboradores (2009) evidenciaram a saburra lingual como a principal fonte para o desenvolvimento de halitose, que tem como causa a formação de compostos sulfurados voláteis (CSV). A cromatografia gasosa apresenta a capacidade de identificar e quantificar, separadamente, os níveis dos CSV envolvidos na formação do mau odor bucal. Esse método diagnóstico de halitose é considerado o mais objetivo e sensível (VAN DER BROEK *et al.*, 2008).

Este estudo teve como objetivo verificar as alterações salivares e relacioná-las com os níveis dos principais CSV nos pacientes oncológicos durante o tratamento antineoplásico.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Neoplasia de cabeça e pescoço

Neoplasias de cabeça e pescoço são representadas por um conjunto de alterações de crescimento celular que acometem a cavidade oral, a faringe, a laringe, a cavidade nasal, os seios paranasais, a tireoide e as glândulas salivares. Tem-se na literatura em nível mundial que 40% dos casos ocorrem na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe, 7% nas glândulas salivares e 13% em outros locais menos frequentes, como na nasofaringe e nos seios paranasais (TEIXEIRA *et al.*, 2009, MACHIELS *et al.*, 2014, CARDOSO *et al.*, 2005).

Os carcinomas de cabeça e pescoço representam, aproximadamente, 8% de todos os tumores malignos. Cerca de 90% dessas neoplasias são manifestadas sob forma de carcinomas espinocelulares, e, em menor frequência, os de natureza neuroendócrina, originados de glândulas salivares menores (KOWALSKI; 2000).

Tumores de cabeça e pescoço correspondem ao quinto tipo de câncer mais comum no mundo e apresentam alta mortalidade e morbidade. Aproximadamente 600.000 novos casos são diagnosticados por ano no mundo (WHO, 2012). Em nível nacional, alguns tipos de câncer em cabeça e pescoço têm considerável incidência. Estimam-se, para o Brasil, no ano de 2016, 11.140 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 11,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,21 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2016).

Os principais fatores de risco são: tabagismo, etilismo, infecção por HPV, principalmente pelo tipo 16 (predominantemente nas amígdalas e na base da língua), e exposição à radiação solar (câncer de lábio). Contudo, entre esses fatores,

destacam-se o tabagismo e o etilismo(MACHIELS *et al.*,2014).O câncer em cabeça e pescoço é uma doença com alta prevalência, principalmente em países de baixo nível socioeconômico, e é mais incidente em homens do que em mulheres entre a quinta e sexta década de vida. A principal causa de prognóstico desfavorável é o fato dessas neoplasias malignas serem diagnosticadas tardiamente, em estágios avançados, o que determina pior prognóstico e menor taxa de cura.Apesar do progresso no manejo terapêutico dos pacientes com carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, a taxa de mortalidade dos pacientes com doença avançada permanece elevado(ABDO *et al.*,2002; EPSTEIN*et al.*,2002; CASATI *et al.*,2012; SCHMITZ*et al.*, 2014).

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 delinfadenopatia e a presença ou ausência de metástases. Este sistema é descrito em números romanos de I a IV. O estadiamento do câncer 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).

Segundo Epstein e colaboradores (2002), a radioterapia, assim como a quimioterapia e a cirurgia, é uma opção de tratamento para pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço.A radioterapia é um método bem estabelecido, que tem como filosofia a erradicação de células tumorais e a preservação dos tecidos normais incluídos no campo de irradiação.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. Em geral, é administrado em 5

frações de 1.8 a 2.0 Gy, com um total de 66 a 70 Gy, durante 6 a 7 semanas. A quimioterapia é aplicada concomitante à radioterapia. Semanalmente, doses de cisplatina de 40 mg/m² são administradas. Em casos onde o estadiamento está mais avançado, e, dependendo da necessidade, a cisplatina é comumente usada em dose de 100mg/m² no D1 (primeiro ciclo) e 5-Fluoracil 1000mg/m², do D1 ao D4 (do primeiro ao quarto ciclo) uma vez a cada três semanas. Quando a cirurgia é contraindicada, a radioterapia é usada como tratamento definitivo, combinada com a quimioterapia ou como forma de tratamento paliativo (DEBONI *et al.*, 2012; MACHIELS *et al.*, 2014; PIGNON *et al.*, 2009).

2.2 Saliva

A saliva é uma mistura de fluidos secretada pelos três pares de glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual), e por, aproximadamente, seiscentas glândulas salivares menores, que são distribuídas na mucosa labial, palato mole, região retromolar, úvula e língua. A secreção da parótida é serosa, enquanto que a submandibular e sublingual são mistas (mucosa e serosa). A saliva é responsável por inúmeras funções relacionadas à integridade oral e sistêmica e é fundamental para a primeira linha de defesa bucal (FALCÃO *et al.*, 2013; SREEBNY AND VISSINK, 2010). A saliva total é um complexo de secreções multiglandulares, composta de fluido gengival, células epiteliais descamadas, microorganismos, produtos do metabolismo bacteriano, resíduos alimentares, leucócitos, muco da cavidade nasal e da faringe (COSTA; ECKLEY, 2004). Sua principal vantagem como elemento de diagnóstico deve à facilidade de coleta, oferecendo menos riscos para os profissionais de saúde, facilidade no armazenamento e transporte e também pelo fato de a saliva conter marcadores tanto para o diagnóstico de doenças orais como também para doenças sistêmicas (GALLO *et al.*, 2016).

A saliva é categorizada em repouso (não estimulada) e estimulada. A saliva em repouso reflete a taxa de fluxo basal, está presente na boca durante cerca de 14 horas por dia e é a secreção que reveste os tecidos orais que proporcionam grande parte da sua função protetora na mucosa oral. Medidas de variação de fluxo das diferentes glândulas mostram que a submandibular produz o maior fluxo em condição de repouso, porém, quando o fluxo é estimulado, a parótida é mais responsiva que a submandibular (MOURA *et al.*, 2008). A secreção salivar diária varia entre 1,0 e 1,5 L sendo variável o fluxo durante este período, de acordo com a demanda e o estado psicológico do indivíduo (AMARAL *et al.*, 2012).

2.3 Fluxo salivar

A hipossalivação é definida como uma condição clínica caracterizada pela redução qualitativa e quantitativa do fluxo salivar e pode fazer parte dos sintomas de certas doenças sistêmicas que afetam as glândulas salivares ou pode ser causada pelo uso de certos medicamentos ou pela radioterapia e a quimioterapia (PORTER *et al.*, 2004; LAL *et al.*, 2010). É importante diferenciar a real redução do fluxo salivar, da sensação de boca seca relatada pelo paciente. A xerostomia é a desagradável sensação de ressecamento bucal, relatado pelo paciente, decorrente ou não da hipofunção das glândulas salivares (SREEBNY; SCHWARTZ, 1986).

Em uma situação em que o fluxo salivar é diminuído, o controle bacteriano torna-se reduzida e a homeostase microbiana torna-se desequilibrada. A hipossalivação pode causar xerostomia, alterar o sabor dos alimentos e tornar simples atos, como a mastigação e a fala, difíceis (SYRJÄLÄ *et al.*, 2011). O fluxo salivar em repouso é influenciado pelo gênero (as mulheres salivam menos), idade e número de dentes perdidos (SREEBNY AND VISSINK, 2010). É considerado como

hipossalivação quando o fluxo salivar em repouso for menor que 0,1ml/min eo fluxo salivar estimulado for menor que 0,7 ml/min (ERISSON E HARDWICK. 1978).

De acordo com Wong (2014), a radiação ionizante pode causar danos irreversíveis ao tecido glandular,pois a arquitetura da glândula é lentamente substituída por remanescentes ductais e tecidos fibrosos com linfócitos e células plasmáticas infiltradas. E, para os pacientes cujas glândulas salivares maiores estavam no campo de radiação, a prevalência da hipossalivação situa-se entre 94% e 100%.

Em relação aos danos às estruturas das glândulas salivares, há consenso entre os autores de que a radioterapia resulta em alterações histológicas no parênquimadaglândula, devido à destruição da microcirculação e à infiltração de células leucocitárias, seguidas de degeneração, necrose e fibrose. Esses autores afirmam que os ácinos serosos, que são responsáveis por produzirem secreção aquosa e fina, são mais radiosensíveis, sofrendo, assim, mais intensamente os danos causados pela radioterapia, o que resulta em diminuição ou cessamento de sua secreção. Dessa forma, os ácinos mucosos ficam responsáveis por praticamente toda a saliva produzida e, assim, a mesma se apresenta mais viscosa e espessa, espumante e com coloração escurecida (PAGOTTO, CARVALHO, 2006; ATKINSON; WU, 2004; MÖLLER *et al.*, 2004; ALBUQUERQUE *et al.*, 2010; KAKOEI *et al.*, 2012). Jensen e colaboradores (2003) explicam que o motivo dessaradiossensibilidade se deve à presença de metais pesados nos grânulos ácidos serosos, e, que, com a radioterapia, ocorre liberação desses radicais livres.

Sabe-se que o efeito da radioterapia no fluxo salivar é dose-dependente. Lee e colaboradores(2006) observaram, em adultos com câncer de cabeça e pescoço,

que doses até 3100 cGy causaram redução do fluxo salivar e estiveram associadas à xerostomia.

Burlage e colaboradores (2001) estudaram 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 não estimulado foi coletado antes de iniciar o tratamento; depois mais quatro vezes, com intervalos de uma semana, e após treze semanas do término da radioterapia. Observou-se, após as 2 primeiras semanas de tratamento, quando os tecidos já haviam acumulado 20 Gy de radiação, que o fluxo salivar diminuiu significativamente em 80%, em ambas as glândulas. Na última avaliação, observou-se que, nas glândulas submandibular/sublingual, o fluxo salivar era maior do que na parótida, porém sem significância estatística. Concluiu-se que as glândulas submandibulares e sublinguais não são mais resistentes à radiação do que as parótidas.

Concentrações de drogas quimioterápicas são encontradas na saliva dos pacientes submetidos à quimioterapia, o que resulta em exposição direta da mucosa a esses agentes. As principais alterações observadas são: redução do volume salivar, alteração dos constituintes da saliva, da microbiota bucal, e do nível de imunoglobulinas salivares. A redução do volume salivar e as alterações dos constituintes podem afetar a capacidade de proteção e reparo da mucosa e o controle da microbiota bucal, aumentando a ocorrência de infecções (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999, EPSTEIN *et al.*, 2002).

A importância da sialometria foi mostrada no estudo de Mc Carthy (1998), onde foi constatado que 100% dos pacientes com fluxo salivar previamente reduzido apresentaram xerostomia durante a quimioterapia, e os resultados indicaram que essa redução e a do número de neutrófilos aumentaram a susceptibilidade para a mucosite, sendo, portanto, importante a mensuração prévia do fluxo salivar antes do início do tratamento.

A duração da hipofunção das glândulas salivares varia de paciente para paciente, e alguma forma de reparação pode ocorrer vários meses após a finalização do tratamento antineoplásico. Em muitos pacientes, a saliva pode permanecer alterada indefinidamente e esse efeito é o responsável pela maior parte das queixas pós-tratamento (LOPES *et al.*, 1998; SILVERMAN, 1999). Segundo Scully e Epstein (1996), a sensação de boca seca pode diminuir, em alguns casos, devido a hipertrofia compensatória de tecido glandular não irradiado. Quando uma severa redução do fluxo está presente provoca danos à fisiologia oral, tais como glossodinia, disgeusia, dificuldade na mastigação, na deglutição, na fala e um aumento na prevalência de infecções como a candidíase, a cárie, doença periodontal e a halitose (FEIO; SAPETA, 2005).

2.4 Viscosidade salivar

Entende-se por viscosidade a resistência ao escoamento de um sistema submetido à certa tensão mecânica. A viscosidade é uma expressão da resistência de um fluido ao escoamento. Assim, quanto maior a viscosidade, maior será a resistência. A elasticidade é a propriedade da matéria de retornar à sua forma primitiva ao cessar a ação que nela produziu a deformação (FERREIRA, 2004).

A saliva humana possui propriedades reológicas, tais como: alta viscosidade, baixa solubilidade, elasticidade e adesividade, e essas propriedades são devidas, principalmente, às características químicas e estruturais das mucinas, que são glicoproteínas de alto peso molecular, produzidas pelas glândulas sublinguais, submandibulares e palatinas. As mucinas são importantes para a preservação da saúde bucal, pois formam uma camada protetora sobre o esmalte dentário e a mucosa bucal, atuando como uma barreira dinâmica capaz de modular os efeitos desfavoráveis no meio bucal decorrentes de agressões químicas, mecânicas e microbianas, além de serem responsáveis pela ação lubrificante da saliva, facilitando os movimentos da língua e lábios durante a fala, a mastigação e a deglutição (FALCÃO, 2005; FOGLIO-BONDA, *et al.*, 2014).

No estudo de Dijkema e colaboradores (2012) foi investigada a presença de MUC5B em pacientes que finalizaram a radioterapia em cabeça e pescoço após um ano de tratamento, relacionando a mucina com a queixa de xerostomia. Embora não tenha tido uma diferença estatisticamente significativa, foram observados níveis mais elevados de MUC5B em pacientes com menor queixa de boca seca.

Existem vários métodos para se determinar a viscosidade, seja através do escoamento de um líquido, dado pelas leis de Poiseuille, ou pela queda de um corpo, dada pela lei de Stokes. Os principais ensaios de reometria salivar são: capilar, rotacional, elongacional, torque e placas paralelas. O Viscosímetro de Ostwald permite uma determinação simples do coeficiente de viscosidade relativa de um líquido medindo os tempos que o mesmo volume dos líquidos leva para passar das marcas a partir de uma substância padrão. A unidade de viscosidade absoluta é o poise, definido como a força de cisalhamento requerida para produzir uma velocidade de 1 cm s^{-1} entre dois planos paralelos de 1 cm^2 de área separados por

uma distância de 1 cm. Comumente utiliza-se a unidade centipoise (cp) que corresponde a 0,01 poise (FALCÃO, 2005).

2.5 pH salivar

pH é usado para descrever o grau de acidez ou alcalinidade de uma solução. O pH fisiológico da saliva é de 6,7 a 7,3, em indivíduos saudáveis. Entretanto, este pH sofre variações no decorrer do dia em função do tipo da dieta alimentar, hábitos de higiene oral e fluxo salivar. Em condições tumorais ocorre uma diminuição do pH, tornando-o mais ácido devido ao resultado de elevada absorção de glicose pelas células tumorais e subsequente glicólise anaeróbia, o que leva à produção de ácido láctico, que pode ser a razão para o ambiente ácido observado nos pacientes (RAMYA *et al.*, 2015).

Leslie e Dische (1994) observaram que o pH da saliva estimulada de glândulas parótidas irradiadas diminuíram de 7,4 para 6,98. A análise do pH do grupo experimental deste estudo demonstrou um comportamento semelhante para esta variável, pois a média registrada antes do tratamento radioterápico foi de 7,6, baixando para 6,89 após os indivíduos receberem a dose de 1500cGy e manteve-se neste nível por até seis meses depois. Constatou-se a existência de apenas dois indivíduos do grupo experimental com valores do pH salivar dentro da chamada faixa de "pH crítico", que corresponde a valores do pH abaixo de 6.0.

Lima e colaboradores (2004) 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. A primeira amostra foi obtida antes do tratamento, a segunda durante o tratamento e quatro outras amostras por até seis meses após o tratamento ter sido encerrado, com intervalos de 2 meses

entre as amostras. O fluxo salivar dos indivíduos diminuiu em 50% e 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. Esses resultados demonstraram que a radioterapia, quando aplicada na região da cabeça e do pescoço, provoca uma redução progressiva no fluxo e no pH salivar no decorrer do tempo.

2.6 Saburra lingual

A língua saburrosa se caracteriza pelo depósito de células epiteliais descamadas, leucócitos, microorganismos e resíduos alimentares, que dão a língua uma coloração esbranquiçada. Esta camada esbranquiçada no dorso lingual, que pode variar em espessura, extensão e viscosidade é a saburra lingual (TARZIA, 2003).

A formação da saburra lingual é um fenômeno normal e ocorre, na maioria das vezes, nas regiões médias e posteriores da língua, podendo ter diferentes colorações (MANTILHA GOMEZ *et al.*, 2001, TORNOUT *et al.*, 2013). O acúmulo desses depósitos saburróides no dorso lingual é favorecido pelas alterações morfológicas da língua, incluindo a língua geográfica, as fissuras dorsais e a altura das papilas gustativas, visto que, quanto mais elevadas estas forem, mais difícil se torna a higienização (AMORIM *et al.*, 2011).

Kleinberg e colaboradores (1996) demonstraram que o aumento da concentração de mucina na saliva favorece a fixação de matéria orgânica e de microorganismos, predispondo a formação da saburra lingual e, conseqüentemente, a exalação de odores da boca.

2.7 CSV

Segundo Tarzia (2003), o odor é produzido por pequenas partículas dispersas no ar, que são capazes de imprimir a sensação olfativa nas células receptoras da cavidade nasal. Essas partículas são denominadas odorivetos. As substâncias capazes de produzir sensações olfativas apresentam composição e estrutura físico-químicas variáveis, mas apresentam duas propriedades importantes: a volatilidade e a solubilidade em gorduras. Há três tipos de odorivetos que podem causar halitose: os compostos sulfurados voláteis (CSV), presentes em grande quantidade nos casos de doença periodontal e saburra lingual; os compostos orgânicos voláteis (COV), oriundos da putrefação de matéria orgânica, em tecidos necrosados, e, os compostos orgânicos voláteis de origem metabólica ou sistêmica, provenientes da circulação sanguínea.

As células epiteliais descamadas da mucosa oral são constituídas de proteínas ricas em aminoácidos e que contém enxofre. Esses aminoácidos são formados após a proteólise e, por um processo de redução, liberam o enxofre na forma de sulfidretos (SH_2). O sulfidreto pode ser comparado ao cheiro de ovo choco juntamente com os outros compostos voláteis de enxofre, metilmercaptana (CH_3SH) e dimetilsulfeto (CH_3) $_2\text{SH}$, que são denominados, genericamente, de Compostos Sulfurados Voláteis (CSV) (Amorim *et al.*, 2011;). Esses compostos são produzidos principalmente pelas bactérias anaeróbicas gram-negativas e são os mais importantes CSV (KRESPI *et al.*, 2006; BOLLEN E BEIKLER *et al.*, 2012; SZABÓ *et al.*, 2015; DUDZIK *et al.*, 2015).

A cromatografia gasosa apresenta a capacidade de identificar e quantificar, separadamente, os níveis dos CSV envolvidos na formação do mau odor bucal.

Esse método de diagnóstico de halitose é considerado o mais objetivo e sensível (VAN DER BROEK *et al.*, 2008).

Albuquerque e colaboradores (2010), no estudo realizado com pacientes que foram submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço, concluíram que a halitose pode ser considerada como um efeito adverso da radioterapia, associada com a redução do fluxo salivar e precária higiene oral.

No caso de neoplasias, a halitose pode ocorrer devido à presença de ulcerações e de tecidos necróticos que se localizam próximo da cavidade bucal e/ou das vias aéreas superiores. Neoplasias à distância também podem causar halitose quando o paciente se encontra em tratamento de radioterapia, por alteração do fluxo salivar, e/ou de quimioterapia, por alterações hepáticas sérias, que podem comprometer a coagulação sanguínea e, em casos extremos, desencadear hemorragias gengivais espontâneas (TARZIA, 2003).

JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a alteração salivar pode alterar a quantidade dos compostos sulfurados voláteis, modificando o odor emanado da cavidade bucal. A presença de odores na boca afeta o relacionamento interpessoal e a qualidade de vida das pessoas. Há uma escassez de pesquisa científica que relacione as modificações dos parâmetros salivares com os níveis dos CSV durante o tratamento dos pacientes submetidos a radioterapia e a quimioterapia. É necessário um estudo para avaliar as alterações salivares e as alterações dos CSV que podem ocorrer nos pacientes com câncer em cabeça e pescoço e que serão submetidos ao tratamento com radioterapia e quimioterapia.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

Objetivos gerais:

Avaliar as possíveis alterações quantitativas e qualitativas da saliva e os níveis dos CSV na cavidade oral dos pacientes em tratamento oncológico.

Objetivos específicos:

- Avaliar o fluxo, o pH e a viscosidade salivar antes de iniciar as sessões de radioterapia e os ciclos de quimioterapia e ao final das 39 sessões de RT.
- Mensurar as concentrações de sulfidreto (H_2S), metilmercaptana (CH_3SH) e dimetilsulfeto ($(CH_3)_2SH$) em indivíduos oncológicos antes de iniciar as sessões de radioterapia e os ciclos de quimioterapia e ao final das 39 sessões de RT.
- Verificar a ausência ou presença de saburra lingual em dorso de língua dos pacientes e relacioná-la com os níveis de sulfidreto (H_2S), metilmercaptana (CH_3SH) e dimetilsulfeto ($(CH_3)_2SH$).
- Avaliar a relação entre a hipossalivação e a sensação de "boca seca" relatada pelo paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Seleção da amostra

Foram avaliados 24 pacientes, de ambos os sexos, os quais fizeram parte desta amostra de conveniência que se submeteram à radioterapia hiperfracionada na região de cabeça e pescoço, concomitante com quimioterapia, no Hospital São Francisco, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Todos os pacientes incluídos nesse estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) de acordo com o parecer 1.109.429, na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FOUFMG). Os indivíduos foram selecionados de acordo com a ordem de chegada ao serviço de radioterapia deste hospital, no ano de 2015.

5.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo pacientes que apresentaram os seguintes critérios de elegibilidade:

Diagnóstico de CEC em cabeça e pescoço;

Idade acima de 18 anos;

Ambos os sexos;

Não terem iniciado o tratamento oncológico;

A radioterapia bilateral, envolvendo as glândulas salivares maiores ter sido aplicada em ambos os lados;

Todos os pacientes permanecerem com as glândulas salivares maiores preservadas após procedimento cirúrgico.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo, os pacientes que apresentaram pelo menos uma das seguintes condições:

Pacientes que tenham feito algum tratamento radioterápico previamente;

Pacientes que apresentem trismo acentuado e/ou pacientes com massa tumoral em grandes proporções que impossibilite a avaliação intra oral;

Pacientes com o tumor em parótida ou com parotidectomia parcial ou total;

Pacientes com doenças auto imune, como Síndrome de Sjögren, Diabetes mellitus e insípido, sarcoidose e doenças psicogênicas;

Pacientes que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.4 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo clínico observacional, longitudinal, prospectivo, com duas medidas e o controle é o próprio paciente.

5.5 Protocolo de coleta dos dados

Os pacientes foram submetidos a três atendimentos no formato de consulta clínica para a coleta dos dados no setor de radioterapia do Hospital São Francisco.

Primeira consulta: O paciente foi esclarecido da pesquisa que seria feita e foi entregue o TCLE (apêndice B). Foi realizada a ficha clínica do paciente (apêndice C) e repassadas as orientações para a realização das coletas. Eles receberam as orientações contidas no apêndice D, objetivando uma maior padronização em relação à coleta dos gases para a halimetria:

- Evitar, 24 horas antes da consulta comer alimentos contendo temperos fortes como alho, cebola e pimentas.
- Evitar, 3 horas antes da consulta: escovar os dentes, usar enxaguatório bucal, usar pastilhas ou goma de mascar, bebidas alcoólicas, fumar.

Segunda consulta: foi realizado o exame clínico intrabucal, a sialometria, a halimetria e registrado a sensação do paciente de boca seca através da escala EVA.

Avaliação da saburra lingual: foi avaliada quanto a presença ou ausência de saburra lingual e registrada na ficha. Quando presente, foi anotado a localização, dividida em terço anterior, médio e posterior (DANSER *et al.*, 2003).

Escala EVA: Usou-se uma escala para visualização analógica registrando valores de zero a dez, em relação a sensação do paciente quanto a secura da cavidade bucal. Os valores de zero a dois correspondiam a uma quantidade normal de saliva; de três a sete, como moderado e de oito a dez, como sensação de uma boca muito seca (PRICE *et al.*, 1983). (FIG.01).



FIGURA 01 - Escala EVA

Sialometria: A coleta foi realizada pela manhã, entre 9 e 11 horas, para minimizar variações circadianas (FALCÃO *et al.*, 2013). O paciente permaneceu sentado, com o tronco voltado para frente e sem falar. Para a sialometria em repouso, o paciente foi orientado a depositar a saliva formada na boca em um tubo milimetrado, durante 5 minutos. Após isso, para a coleta sob estímulo, o paciente mastigou um sialogogo mecânico (hiperboloide), por 5 minutos e evertu toda a saliva formada no tubo milimetrado.(FIG. 02 e 03).O total de saliva coletada foi dividido por 5, obtendo o resultado em ml/minuto, para cada coleta.



FIGURA 02 - Sialogogo mecânico - Hiperbolóide



FIGURA 03 - Tubo Falcon

Halimetria: foram realizadas as halimetrias bucais de todos os pacientes, com a utilização do aparelho Oral Chroma™ (Ablit, Osaka, Japão). Os pacientes permaneceram com a boca fechada por três minutos e, após esse período, uma seringa descartável de 1 ml de capacidade foi inserida em sua boca. Um volume de 0,5 ml de ar foi injetado na entrada da Oral Chroma™, conforme orientações do fabricante. As concentrações de H₂S, CH₃SH e (CH₃)₂SH foram obtidas automaticamente em partes por bilhão (ppb) e os valores foram anotados. Valores iguais ou superiores aos limites de percepção para os gases H₂S, CH₃SH e (CH₃)₂SH, 112 ppb, 26 ppb e 8 ppb, respectivamente, foram considerados altos. Cada cromatograma foi visualmente revisado antes que os resultados fossem aceitos (TANGERMAN E WINKEL, 2008). (FIG. 04, 05, 06).



FIGURA 04 - Aparelho Oral Chroma™

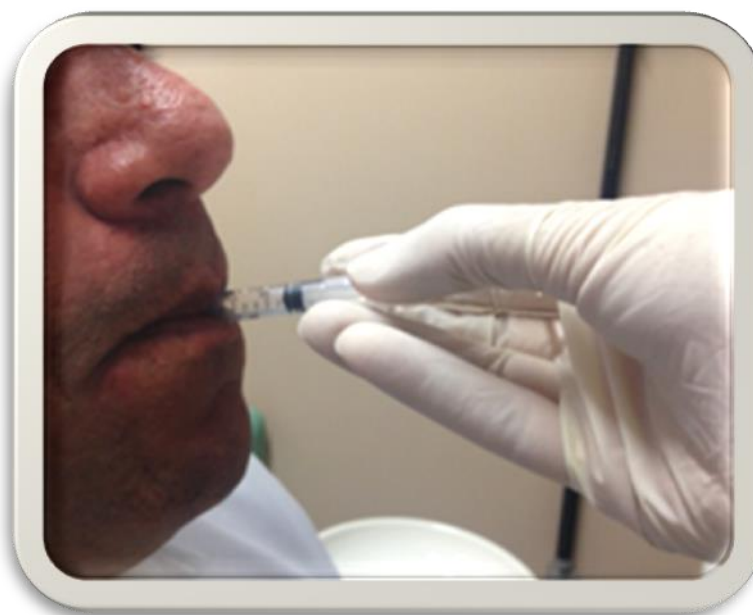


FIGURA 05 - Obtenção dos gases orais



FIGURA 06 - Inserção dos gases no aparelho

Avaliação da viscosidade salivar: A mensuração da viscosidade salivar foi realizada com o viscosímetro de Ostwaldmodificado(modelo Cannon-FrenskeRoutine, tamanho 350, capilar interno com calibre de 1,52mm, Hermex Indústria e comércio de Artigos de Vidros para Laboratórios, São Paulo, Brasil). O viscosímetro foi posicionado verticalmente dentro de um baker, com um agitador, em banho térmico a 37°C. Em seguida, 5ml de saliva coletada sob estímulo foi depositada no viscosímetro, permanecendo por 5 minutos imersa no banho. Aplicou-se sucção por uma seringa para atrair a saliva até a parte superior do bulbo. Em seguida liberou-se o vácuo e cronometrou-se o tempo de escoamento da saliva entre a marcação superior e a inferior do bulbo. Esse procedimento foi realizado três vezes consecutivas para se estabelecer o valor médio da viscosidade salivar (ALMEIDA *et al.*, 2013).(FIG. 07)

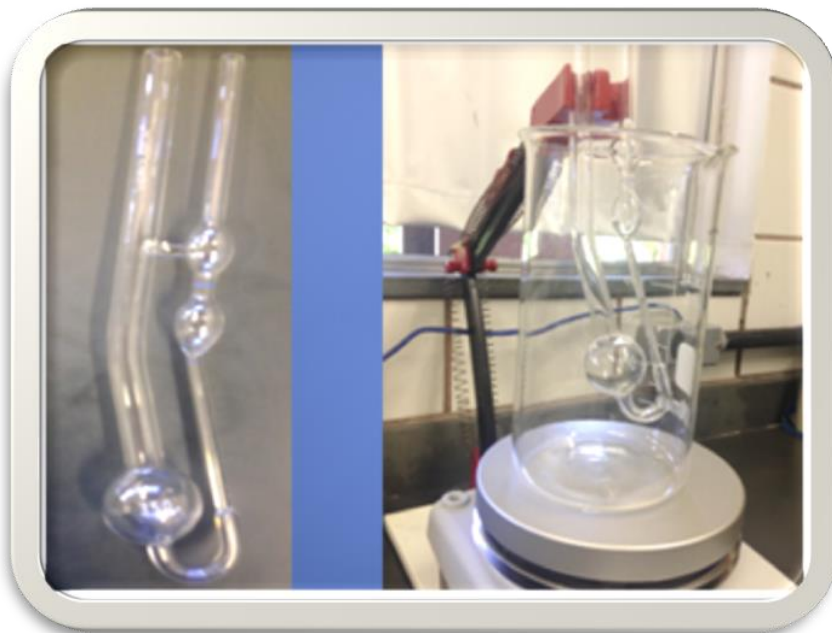


FIGURA 07 - Viscosímetro de Ostwald

Aferição do pH: Mergulhou-se o bulbo sensor do medidor de pH digital portátil (model Checker® 1 - HI98103) durante 2 minutos na saliva coletada sob estímulo e registrou-se o valor identificado no visor do aparelho (ALMEIDA *et al.*, 2013).(FIG. 08).



FIGURA 08 - pHmetro digital portátil

Terceira consulta: foram realizados os mesmos procedimentos da segunda consulta: exame clínico intrabucal, a sialometria, a halimetria e registrado a sensação do paciente de boca seca através da escala EVA. Esta última consulta foi realizada no dia da última sessão de radioterapia.

5.5.1 Protocolo do tratamento radioterápico:

O protocolo de tratamento radioterápico foi o mesmo para todos os pacientes. Eles usavam uma máscara facial para colimação do feixe de radiação, individualmente moldada, para reduzir a radiação desnecessária (FIG. 09).

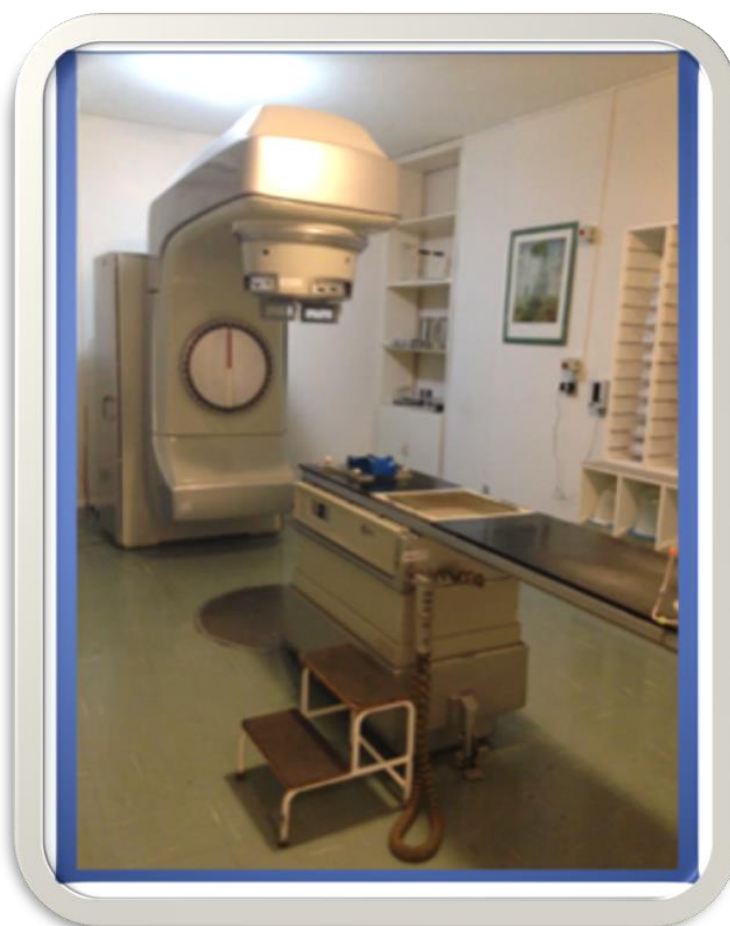


FIGURA 09 - Aparelho de radioterapia-Acelerador Linear

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento radioterápico pela técnica dos campos paralelos, opostos e laterais, onde a área irradiada incluiu, além da região do tumor, os linfonodos cervicais e as glândulas salivares maiores. A dose de radiação total aplicada foi próxima dos 7000cGy, fracionada em doses de 180 a 200 cGy/dia. O aparelho empregado no tratamento radioterápico foi o Acelerador Linear com feixe de fótons de 4 MV.(FIG. 10)



FIGURA 10 - Máscara

5.5.2 Protocolo de tratamento quimioterápico:

Pacientes receberam semanalmente doses de cisplatina com 40 mg/m², podendo ultrapassar a dose máxima de 50mg, mas sempre vigilantes em relação à tolerância individual e função renal. A quimioterapia é dada acompanhada com 2 a

3L de hidratação, acompanhado de antibiótico e dexametasona. Esse esquema de tratamento, sempre em concomitância com a RT.

5.6 Análise estatística

Todas as respostas foram analisadas estatisticamente a partir de um sistema de amostra dependente onde os grupos experimentais (INÍCIO e FIM) estavam pareados, sendo cada paciente o controle dele mesmo. Essa característica de dependência da amostra tem a vantagem de reduzir sobremaneira o efeito da falta de homogeneização dos indivíduos amostrais e, assim, diminuir sobremaneira o erro da análise.

O programa SPSS®-Statistics foi o escolhido e foi utilizado em plataforma computacional IBM-Compatível, em sistema operacional Windows 8.1.

Todas as respostas estudadas apresentaram alto grau de instabilidade o que, por sua vez, implica em elevado número de indivíduos para compor uma amostra ideal para o processamento das suas análises, com métodos estatísticos paramétricos. Contudo, a maior parte das análises realizadas fez uso de métodos não paramétricos. Quase todas as análises estatísticas inferenciais foram processadas com base na condição de pareamento dos dados. Assim, as respostas com valores numéricos não paramétricos foram analisadas pelo Teste de Wilcoxon, enquanto que aquelas com distribuição normal e homocedásticas, transformadas ou não, utilizaram o Teste T de Student. A escolha do teste estatístico para a comparação da presença de saburra, antes e após a aplicação do tratamento, baseou-se tanto no caráter dicotômico da resposta (sim ou não) quanto no aspecto de dependência da amostra, já que os indivíduos amostrais nos dois grupos (antes e

depois) eram os mesmos. Com essas condições, fez-se um estudo de tabela de contingência baseada no Teste de McNemar.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

Os resultados são apresentados na forma de artigo científico.

Artigo Científico

Evaluation of volatile sulfur compounds and salivary parameters in patients undergoing head and neck cancer treatments

Juliana Maria Braga Sclauser^a, Alessandro Oliveira de Jesus^a, Meiriane Cristina Faria Soares^b, Arnaldo Mafra^c, Maria do Carmo Viana^c, Maria Cássia Ferreira de Aguiar^a, Ricardo Alves Mesquita^a, Tânia Mara Pimenta Amaral^a

^aDepartment of Oral and Surgery Pathology. School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Brazil

^bDepartment of Chemistry. Institute of Exact Sciences, Federal University of Minas Gerais, Brazil

^cDepartamentofRadiotherapyof São Francisco Hospital. R. Itamaracá,535. Concórdia. Belo Horizonte, MG, Brazil

Running title: salivary parameters and volatile sulfur compounds and head and neck cancer

Keywords:Head and neck cancer; Radiochemotherapy; Sialometry; Dry mouth; volatile sulfur compounds

Correspondentaddress:

Tânia Mara Pimenta Amaral

AvenidaPresidenteAntônio Carlos, 6627

School of Dentistry, Department of Oral Pathology Surgery

CEP: 31270-100

taniapamaral@uol.com.brmailto:cbbrasileiro@gmail.com

Telephone and Fax Number: 0055-31-3409 2489

Evaluation of volatile sulfur compounds and salivary parameters in patients undergoing head and neck cancer treatments

Summary

Objective: To investigate the changes that may occur in the levels of volatile sulfur compounds (VSC) and salivary parameters in patients with cancer in the head and neck during the cancer treatments.

Materials and methods: 24 patients with cancer in the head and neck undergoing treatment at São Francisco Hospital in Belo Horizonte, Brazil were evaluated between March and September 2015. Intra oral examination, the evaluation of VSC and of the saliva (salivary flow, pH, viscosity, dry mouth and presence of tongue coating) were performed twice: at the beginning of radiotherapy and chemotherapy and upon completing 39 radiotherapy sessions. For the evaluation of VSC this study used the Oral Chroma™ gas chromatograph.

Results: A statistically significant reduction was identified in salivary flow ($p=0.0002$) and pH ($p=0.0151$), as well as an increase in salivary viscosity ($p=0.0420$) after treatment. The evaluation of the tongue coating on the dorsum of the tongue and VSC showed no significant change.

Conclusion: The treatment of head and neck squamous cell carcinoma provokes a reduction in salivary flow with a change in pH and salivary viscosity. However, no changes in VSC concentration were observed.

Keywords: Head and neck cancer; Radiochemotherapy; Sialometry; Dry mouth; Volatile Sulfur Compounds

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma of the (HNSCC) is the sixth most common cancer worldwide and approximately 600.000 new cases are diagnosed each year. As squamous cell carcinoma represents more than 90% of all head and neck cancers [1].The etiology of oral cancer is, in most cases, directly linked to the consumption of tobacco in any form with alcohol representing the most common etiological factor. The treatment for this type of cancer includes surgery, radiotherapy (RT), chemotherapy (chemo), or the combination of these three methods. The treatment of choice depends on the location of the primary tumor, the stage of the disease, and the expected oncological and functional outcomes. Early-stage (I/II) HNSCC is most commonly treated with single-modality therapy (surgery or radiotherapy). The management of locally advanced HNSCC (stage III/IV) generally requires various combinations of RT, surgery, and chemo [2,3]. RT is commonly prescribed to provide a definitive treatment for HNSCC and is conventionally administered in daily fractions of 1.8 to 2.0 grays (Gy), up to total doses of 66 Gy to 70 Gy over six or seven weeks period [4].

Chemotherapeutic agents are synergistic when combined with RT. The most probable outcome is an increase in toxicity as well as a number of patients experiencing acute and late complications [1]. Previous studies have shown that xerostomia is the most frequent complication among patients who receive RT and chemo [1,5,6].

Saliva plays a key role in maintaining the homeostasis of the oral cavity. Its properties are essential for the protection of the oral cavity and the gastrointestinal epithelium [7,8]. In healthy individuals, the salivary glands produce between 1 L and 1.5 L of saliva per day. The major glands (parotid, submandibular, and sublingual)

produce up to 90% of the mouth's saliva [4]. Due to cancer treatments, changes occur in the quality and quantity of saliva, as well as in the decrease in amylase activity, and pH. With the administration of RT, the damage or loss of salivary gland acini, occur, often resulting in a severe and irreversible impact upon the salivary function. It was also observed that certain chemo applications can cause cytotoxicity in the salivary glands, in turn leading to a transient decrease in saliva production [9,10]. Lubrication of the oral mucosa is one of the most important functions the saliva, and the effectiveness of saliva as a lubricant depends on its viscosity. Low viscosity can cause dry mouth, due to the low concentration of mucin, which renders it more susceptible to physical, chemical and microbial attacks upon the mucosa [11]. The severe reduction in salivary flow causes glossodynia, dysgeusia, difficulty in chewing, swallowing and speech; as well as an increase in the prevalence of infections such as candidiasis, caries, periodontal disease and halitosis [12].

The most important malodorous compounds are the volatile sulfur compounds (VSC): hydrogen sulfide (H_2S), methyl mercaptan (CH_3SH) and dimethyl sulfide ($(CH_3)_2S$) [13]. VSC are considered to be the most significant causes of oral malodor with hydrogen sulfide and methyl mercaptan representing the main contributors, especially in the tongue coating and the periodontal pocket. VSC are produced in the process of metabolization by microorganisms of proteins. These proteins may be derived from saliva, gingival fluid, diet or the desquamation of epithelial cells. VSC are not the only present in the halitosis, but are more sensitive to the human sense of smell [14,15]. The portable Oral ChromaTM gas chromatograph (AbilitCorp.,Osaka. Japan) is used to measure the concentration of these gases in parts per billion (ppb). Oral Chroma can differ among the three VSC and, should thus be considered the "gold standard" [16,17].

Some studies has also shown an association of hyposalivation and changes in saliva composition with the adverse effects from RT [1,5]. However, the association between VSC and radiochemotherapy has not been described in depth. Therefore, the present study aimed to prospectively determine the impact of cancer treatment that may occur in the levels of volatile sulfur compounds, on salivary flow rates, pH and viscosity.

Materials and methods

This study was evaluated 24 patients from both genders, 32-79 of age years (average of 54.8 years), undergoing treatment at São Francisco Hospital in Belo Horizonte, Brazil. All patients received hyperfractionated RT in the head and neck regions, 19 together with chemo and 12 with surgery. All patients signed a Free and Informed Consent form approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) (CAAE protocol number: 44009315.8.0000.5149). Individuals were selected according to their arrival at the RT service of this hospital, from March to September-2015 and to their diagnosis with HNSCC. Intra oral examination, the collection of saliva and oral gases were performed in two stages: the beginning of radiotherapy and chemotherapy and upon completing 39 radiotherapy sessions. Patients who had their major salivary glands removed during surgical procedures, who had other known systemic disorders such as Sjögren syndrome and diabetes and who had prior RT were excluded from this study. The patients were instructed to maintain normal oral hygiene and not to eat, drink, chew gum, smoke or brush their teeth two hours before the clinical exam. Data collection was carried out between 9:00 am and 11:00 am to minimize circadian variations [8].

Halimetry

The halimetry values in all individuals were obtained through the Oral Chroma™ gas chromatography (Abilit, Osaka, Japan). Patients remained with their mouths closed for three minutes, and after this period, a disposable 1 mL syringe was inserted into their mouths. This entire volume of air was injected into the input device [16]. VSC were analyzed and identified separately in ppb.

Evaluation of tongue coating

To evaluate the tongue coating a clinical examination, was conducted registering the absence or presence of coating on the tongue dorsum [18].

Salivary parameters

The sialometry was performed on unstimulated and stimulated saliva. The patient remained five minutes without making chewing movements, swallowing or speaking, in a sitting position, with the trunk of their body facing forward. All unstimulated saliva was collected saliva for five minutes in a 50 mL sterile Falcon tube type graph, (model K19-0050 KASVI – Centrifuge Tubes-China). To collect stimulated saliva, the patients used a hyperboloid for 5 minutes during saliva collection. The hyperboloids are silicone chewing instruments that are non-toxic, tasteless and odorless [19]. Flow rate for the entire saliva was recorded as mL/min witch constituted the physical evaluation of entire saliva collection.

pH was dipped in a portable digital pH meter sensor (model Checker® 1 - HI98103) for two minutes in the saliva collected by stimulation. The amount was recorded on the instrument display.

The measurement of salivary viscosity was performed using the modified Ostwald viscometer (Cannon-Frenske Routine model, size 350, with internal capillary caliber 1.52mm, Hermex Industry & Glass articles of trade for Laboratories, São Paulo, Brazil). Only the viscosity of patients who were able to produce 5 ml of saliva were measured due to the capacity of the protocol's viscometer. Absolute viscosity is represented by the poise unit, commonly calculated by centipoise (cp), which corresponds to 0.01poise. As a reference value, saliva was considered viscous when values of above 1.5 cp were found [20].

The baker viscometer was vertically positioned with a stirrer, in a thermal bath at 37 °C. Next, 5mL of collected stimulated saliva was deposited in the viscometer maintaining it immersed in the bath for five minutes. Through a syringe, suction was applied to pull the saliva to the top of the bulb. The vacuum was then released and the saliva flow time was recorded between the upper dial and the lower bulb. This procedure was performed three times in succession to establish the average salivary viscosity.

A scale for analog display was used to register, the patient's sensation and their amount of saliva in values of zero to ten. Lower values indicate a sense of normalcy and the numbers next to the value 10 indicated severe xerostomia [21].

Treatment protocol of RT and chemo therapy

The RT treatment protocol was the same for all patients. Each patient wore a facial mask forkeep them immobilized. A radiotherapy linear accelerator beam of 4 MV photons was used for these treatment. The total radiation dose applied was of approximately 7000cGy, divided into doses 180-200 cGy / day.

Patients received weekly doses of cisplatin at 40mg/m². Chemo was given with two to three L of hydration, mannitol diuresis and an antiemetic cover consisting of ondansetron and dexamethasone.

Statistical methods

A paired sample test was used for all variables in this study using the Wilcoxon Signed-rank test for salivary viscosity pH and VSC. The analysis of unstimulated and stimulated saliva was performed by applying the sample t-test. In the entire analysis the significance was determined by $p < 0,005$. The choice of statistical test to compare the presence of coating before and after application treatment was based on both the dichotomous nature of response (yes or no) and the dependence aspect of the sample, t given that the sample individuals in both groups (before and after) were the same. With these conditions made up of a study contingency table based on the McNemar test. The SPSS statistical software, version 17.0 was used for data processing (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

The 24 patients included in this study were diagnosed with a HNSCC, with 09 oral cavity (37.7%), 08 laryngeal (33.3%), 06 oropharyngeal (25%) and 01 hypopharynx (4.2%), 83.3% of which belonged to stages III and IV. All of the patients underwent RT, 79.2% associated with chemo and 50% with associated surgery. Mean cumulative radiation doses were 6000cGy, fractionated in a daily dosage of 180 cGy and all patients received concurrent weekly cisplatin. The median age was 54 years (range, of 32 - 79 years); 21 (87.5%) subjects were male and 12 (50%) subjects were admitted to regular tobacco usage. Only 01 patient reported never having smoked. As the use of medication, 16 patients (66.6%) reported the daily use of

antihypertensive drug and 12 (50%) subjects were edentulous (Table 1). Although there was a small increase in the level of sulfhydryde, no statistically significant change was observed in relation to the presence of VSC after finishing radiotherapytreatment. Significant changes occurred in salivary parameters after completion of radiotherapy (Table 2).The Spearman Correlation Test was used to evaluate the correlation between the variables. A slight correlation between xerostomia and salivary flow was observed.

Of the 24 patients examined in this study, 21 patients performed sialometry before starting and after finishing the radiation treatment. A significant reduction in salivary flow in the final collection was observed, where 90.5% of the patients had decreased the stimulated whole saliva flow rate ($p=0.0002$). Before starting the treatment, the average salivary flow had been 2.03 ml/min, while at the end, this average had reduced to 0.80 ml/min (Table 2). Patients with dry mouth reported having difficult eating, especially solid foods and impaired sleep.

In relation to the unstimulated saliva flow rate, a significant reduction in saliva was also observed ($p = 0.0005$), starting with an average of 0.86 ml / min before treatment and ending with an average of, 0.26 ml / min resulting in a 80% reduction in salivary flow.

Of the 24 patients, only 12 were able to have their saliva viscosity measured in an Oswald viscometer, for the other patients, the saliva volume did not reach 5 mL. After the treatment, there was a significant increase from 0.84 to 1.03 ($p=0.0420$) (Table 2). In four patients a saliva viscosity of above 2.0 cp was observed. The saliva of these patients presented a blurred color and they reported the sensation of a very sticky saliva.

The pH of the subjects' saliva decreased significantly after treatment ($p=0.0151$). This reduction was brought about by the treatment, as can be seen by Table 2. This decrease slightly exceeded the range of normal values for this variable of between 6.7 and 7.3. Values below normal levels were found in five subjects, and two below 6.0, which were considered to be of a critical pH value for complications that occur in the oral cavity.

The change observed according to the visual analog scale (VAS) proved to be significant ($p=0.0001$) (Table 2). Of the 21 patients evaluated in this study 08 (38%) reported their perception of dry mouth as corresponding to a number on the scale of between 8 and 10, indicating a strong sensation of dryness. These patients reported dysphagia and difficulty sleeping. Only 03 patients perceived no realizable salivary change.

The evaluation of the presence of coating on the tongue dorsum presented no significant results. In the initial clinical examination, only 03 patients showed no coating on the tongue dorsum, while 16 reported not having the habit of removing the tongue's coating. Finally, the presence of coating, on the tongue was observed in 6 patients, which was considered to be not statistically significant ($p=1.0$).

Discussion

Concomitant administration of RT and chemo plays an important role in the management of HNSCC patients and has potentially brought increase in survival rates. However, this is also associated with several undesired reactions and is related to increasing the development of toxicity. Changes in mucosa caused by chemo are usually acute, and healing occurs within weeks of the cessation of treatment toxicities. In contrast, RT induces acute and chronic changes in the oral

mucosa as a result of epithelial atrophy and the fibrosis of connective tissues, which predispose oral injuries [1,4]. The degree of change is related to dose and exposure time; the drug administered and the frequency; as well as the age and health of the patient, which are usually older individuals, and users of various types of drugs [12, 22]. Of the patients in examined this study, 79.2% had a mean age of 55 years and underwent a concomitant administration of RT with chemo while 16 patients (66.6%) reported the use of constant medication.

The VSC are influenced by various factors in the oral cavity and the tongue coating, the periodontal pocket and salivary pH are the main sources of VSC production [23,24]. The tongue coating has been considered one of the causes of bad breath [23, 15]. In this study, the coating on the tongue dorsum was evaluated and no statistically significant difference was observed at either the beginning of RT or the end of treatment. This result may well be due to the fact that because of the tongue involved in the radiation field, the desquamation process of the lingual mucosa was accelerated so as to make it smoother. Therefore, the tongue presented a smoother surface to less crevices, thus contributing with the lowest formation of coating on. Consequently, due to non-formation of this coating tongue no significant measures of oral gases, especially hydrogen sulfide, were taken [25]. Therefore, in the present study, as expected even with reduced salivary flow at the end of treatment, no increased presence of coating tongue on the nor any increase in VSC concentrations was observed. The pH is the regulating factor in the formation of bad breath and is clearly established that acidity inhibits the production of odors while neutrality and alkalinity favor it. Saliva has a pH range of 6.7 and 7.3 in healthy individuals. In tumor conditions there is an acidic shift in pH, which is due to the anaerobic metabolism of glucose in hypoxic conditions created by the tumor burden. This acidic condition acts

as a favorable factor for the tumor cells to survive and flourish [26]. In patients where it was possible to measure the pH after the end of RT, 33% presented a pH of below 6.0, considered to be a critical pH level in which the demineralization of tooth enamel and that begins the frequent carious lesions in irradiated patients begin to occur [27]. Salivary pH reduction in this study probably did not provide increased VSC levels.

Hyposalivation is defined as the effective decrease in the amount of salivary flow and has a prevalence of approximately 53% to 100% in patients receiving cancer treatment in the head and neck regions [5, 23]. Xerostomia is a subjective sensation of dry mouth which may be due to alteration of the quantity and / or quality of saliva. The unpleasant feeling of dry mouth may or may not be due the hypofunction of the salivary glands [5].

In this study, at the end of RT, a significant reduction was observed in unstimulated and stimulated salivary flow. This result is accordance with that reported in prior literature. The results showed that there was an increase of xerostomia associated with reduced salivary flow. These patients, (38%) reported the highest score on their VAS scale due mainly to glossodynia, discomfort in speaking and swallowing, as well as impaired sleep due to the intensification of oral dryness at night. Although there was a significant decrease in salivary flow after the end of RT, this cannot be characterized as hyposalivation it did not reach values of below 0.1 and 0.7 for unstimulated and stimulated salivary flow respectively [24]. According to the literature, the prevalence of xerostomia has been reported in approximately 73.5% to 93% of the cases [5, 23]. The major and minor salivary glands are radiosensitive leading to the destruction of acinar cell atrophy, glandular fibrosis and vascular changes [12, 23]. In addition, patients examined in the present study were mostly elderly and users of various types of medication, as well as changes in nutritional

status, due to the fact that the illness had reached a more advanced stage. All of these factors together contribute to reducing the salivary flow of these individuals.

Saliva contributes to numerous functions in oral cavity. Thus, saliva provides cleaning of the oropharynx, causing the organic matter does not become stagnant and does not therefore occur forming unpleasant gaseous compounds. The relationship between salivary flow and the formation of VSC is not well established in clinical studies. Some authors found no significant correlation between salivary flow and the formation of VSC. In a study of 174 patients in the general population, sialometry with unstimulated and stimulated salivary, as well as halimetry by gas chromatography were conducted. The unstimulated and stimulated salivary flow rates showed no significant correlation with VSC which was [28]. Similar to findings from Miyazaki et al [29]. In another study with patients undergoing RT, the VSC were analyzed, however these authors used equipment that did not separate the oral gases individually thus leading to the conclusion that halitosis is an adverse effect of head and neck radiotherapy [30]. In study, the reduction in salivary flow was significant after the end of RT, but no change in the concentration of VSC was found. We expected that the reduction the flow associated with increased salivary viscosity could thus encourage greater formation of coating on tongue dorsum. Anaerobic bacteria degrade Sulphur-containing amino acids to produce foul smelling VCS.

The Oral Chroma™ gas chromatography evaluates only the VSC relationship with halitosis. Volatile organic compounds (VOC) resulting from necrotic tissues are not evaluated in this unit, and these can be more present in the oral cavity of patients with head and neck cancer[29].

Viscosity is the property expressed by mucus's capability of becoming fluid as a liquid, when submitted to a force, such as power dissipation. The most important

macromolecules that contribute largely to the rheological properties and protective action of saliva are mucins, attributed mainly to the high concentration of mucin the MUC5B. It is known that the variation in the salivary flow's, pH and varying the amount of mucins modify the viscosity [29]. In this sense increased salivary viscosity was observed at the end of treatment. It is known that most of the saliva is made up of water and, as a significant reduction in salivary flow was found in this study's sample, increased viscosity can be explained by the reduction of water and not necessarily by increasing the concentration of mucin. Likewise, in other study there was no statistically significant in the concentration of mucin (MUC5B) in patients with dry mouth[31]. . The use of different methods to determine saliva viscosity make it difficult to compare the results of different studies; therefore there is a need to create a protocol that would standardize the evaluation of salivary viscosity [11].

Within the limitations of the small and limited sample size this study's data showed that salivary gland hypofunction was the most significant effect complication after treatment. In this light, further study on salivary rheology is warranted in order to clarify these glandular changes. Furthermore, additional research on the levels of VSC in patients undergoing cancer treatment is also necessary. Recently, significant progress has been made in the prevention of hyposalivation through salivary gland-sparing radiation techniques, such as 3D-CRT and IMRT. Nevertheless it still is impossible to successfully prevent radiation-induced xerostomia in all patients, and a large percentage of HNSCC survivors continue to suffer from dry mouth.

References:

- [1] Deboni AL, Giordani AJ, Lopes NN, Dias RS, Segreto RA, Jensen SB, Segreto HR. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2012; 20(11):2903-11.
- [2] Machiels JP, Lambrecht M, Hanin FX, Duprez T, Gregoire V, Schmitz S, Hamoir M. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000Prime Rep.* 2014;6:44.
- [3] Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol* 2009;45(4-5):394-401.
- [4] Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006; 107(11):2525-34.
Review
- [5] Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, Bahador M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med.* 2012; 15(4):214-8.
- [6] Chen WC, Lai CH, Lee TF, Hung CH, Liu KC, Tsai MF, Wang WH, Chen H, Fang FM, Chen MF. Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncol* 2013; 49(1):42-8.
- [7] Cardoso MFA, Novikoff F, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras.* 2005;38(2):107-1.
- [8] Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(6):525-31.

- [9] Möller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97(2):173-89.
- [10] Lal P, Bajpai R, Khurana R, Das KJ, Kumar P, Tiwari A, Gupta N, Kumar S. Changes in salivary flow rates in head and neck cancer after chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(4):458-62.
- [11] Foglio-Bonda A, Pattarino F, Foglio-Bonda PL. Kinematic viscosity of unstimulated whole saliva in healthy young adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(20):2988-94
- [12] Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal* 2014;8; 2014:581795
- [13] Salako NO, Philip L. Comparison of the use of the Halimeter and the Oral Chroma™ in the assessment of the ability of common cultivable oral anaerobic bacteria to produce malodorous volatile sulfur compounds from cysteine and methionine. *Med Princ Pract.* 2011; 20(1):75-9.
- [14] Szabó A, Tarnai Z, Berkovits C, Novák P, Mohácsi Á, Braunitzer G, Rakonczay Z, Turzó K, Nagy K, Szabó G. Volatile sulphur compound measurement with Oral Chroma™: a Methodological improvement. *J Breath Res.* 2015; 5;9(1):016001.
- [15] Kanehira T, Hongo H, Takehara J, Asano K, Osada K, Izumi H, Fujii Y, Sakamoto W. A novel visual test for hydrogen sulfide on the tongue dorsum. *Open Journal of Stomatology* 2012; 2: 314-321.
- [16] Tangerman A, Winkel EG. The portable gas chromatograph Oral Chroma™: a method of choice to detect oral and extra-oral halitosis. *J Breath Res.* 2008; 2(1):017010.

- [17] Dudzik A, Chomyszyn-Gajewska M, Łazarz-Bartyzel K. An Evaluation of Halitosis using Oral Chroma™ Data Manager, Organoleptic Scores and Patients' Subjective Opinions. *J Int Oral Health* 2015; 7(3):6-11.
- [18] Amaral TM, Campos CC, Moreira dos Santos TP, Leles CR, Teixeira AL, Teixeira MM, Bittencourt H, Silva TA. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 May;113(5):628-37.
- [19] Almeida, Tayana Filgueira Galdino et al. Análise do pH e viscosidade salivar e sua correlação com a doença periodontal—estudo piloto. *Braz J Periodontol*-December, v. 23, n. 04, 2013.
- [20] Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983 Sep;17(1):45-56
- [21] Danser MM, Gómez SM, Van der Weijden GA. Tongue coating and tongue brushing: a literature review. *Int J Dent Hyg*. 2003 Aug;1(3):151-8. Review
- [22] Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S66.e1-19. Review
- [23] Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(1):28-46. Review.
- [24] Y. Ericsson and L. Hardwick, "Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention," *Caries Research*, vol. 12, no. 1, pp. 94–102, 1978.

- [25] Ramya AS, Uppala D, Majumdar S, SurekhaCh, Deepak KG. Are salivary amylase and pH - Prognostic indicators of cancers? J Oral BiolCraniofac Res. 2015; 5(2):81-5.
- [26] Lima AAS, Figueiredo MAZ, Krapf SMR, Souza FR. Velocidade do fluxo e pH salivar após radioterapia da região de cabeçaepescoço. Revista Brasileira de Cancerologia. 2004; 50(4): 287-293.
- [27] Koshimune S, Awano S, Gohara K, Kurihara E, Ansai T, Takehara T. Lowsalivaryflowandvolatilesulfurcompounds in mouthair. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod. 2003; 96(1):38-41679-84.
- [28]Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. J Periodontol 1995; 66(8):
- [29] Albuquerque DF, de Souza Tolentino E, Amado FM, Arakawa C, Chinellato LE. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010; 15(6):850-4
- [30] Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP, van den Keijbus PA, Brand HS, Veerman EC. MUC5B levels in submandibular gland saliva of patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a pilot study. RadiatOncol. 2012; 15;7:91.
- [31] McNamara TF, Alexander JF, Lee M. The role of microorganisms in the production of oral malodor.OralSurg Oral Med Oral Pathol.1972;34(1):41-8.

Table 1 - Tumor characteristics of 24 patients

| Characteristic | Value |
|--|--------------|
| Age(y) | |
| Median | 54 |
| Range | 32 – 79 |
| Sex | |
| Male | 21 (87.5) |
| Female | 3 (12.5) |
| Tumor site | |
| Oral cavity | 09 (37.5) |
| Oropharynx | 06 (25) |
| Larynx | 08 (33.3) |
| Hypopharynx | 01 (4.2) |
| Tobacco | |
| Dependence | 12 (50) |
| AJCC stage | |
| I | 01 (4.2) |
| II | 03 (12.5) |
| III | 03 (12.5) |
| IV | 17 (70.8) |
| Treatment | |
| Radiotherapy | 04 (16,7) |
| Radiotherapy + chemotherapy | 08 (33,3) |
| Radiotherapy + surgery | 01 (4,1) |
| Radiotherapy + chemotherapy + surgery | 11 (45,9) |

Data in parentheses are in percentages.

Table 2- Reference points for saliva analysis pre and post RT

| | Pre-RT | | Post-RT | |
|---|----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | Unstimulated | Stimulated | Unstimulated | Stimulated |
| Flow rate^a (n=) | 0.86 (0.33) | 2.03 (0.95) | 0.26 (0.25)* | 0.80 (0.57)* |
| Viscosity^b (n=) | 0.84 (0.69-10.50) | | 1.03 (0.68-12.98)* | |
| pH^b (n=) | 7.51 (4.88-8.63) | | 6.54 (2.09-8.24)* | |
| VAS^b (n=) | 1.00 (0.00-6.00) | | 6.00 (0.00-10.00)* | |
| Hydrogen Sulfide^b (n=) | 8.000 (0.000-868.00) | | 12.000 (0.000-128.00) | |
| Methyl Mercaptan^b (n=) | 0.50 (0.00-812.00) | | 0.00 (0.00-87.00) | |
| Dimethyl Sulfide^b (n=) | 0.00 (0.00-5620.0) | | 0.00 (0.00-2718.0) | |

a – mean (standard derivation)

b – median (minimum – maximum)

* - p<0.05

CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A saliva é a principal responsável pela manutenção da homeostase bucal, e, quando ocorrem alterações em suas propriedades, tais como aviscosidade, o pH e diminuição do fluxo salivar, essas alterações podem interferir na progressão de infecções orais (COSTA & ECKLEY, 2004).

Os valores do fluxo salivar não estimulado normal varia de 0,25 a 0,35 mL/min e o estimulado, de 1 a 3 mL/min.(TENOVUO *et al.*, 1997; CUNHA-CRUZ *et al.*, 2013; SCREENBY,VISSINK, 2010).A ação lubrificante da saliva é reflexo da sua viscosidade, que facilita os movimentos linguais e labiais durante a alimentação além de ser importante na articulação das palavras. A variação da viscosidade indica alterações na constituição salivar, particularmente devido à secreção de glicoproteínas salivares (WATERMAN *et al.*, 1988). Quanto ao pH salivar, sabemos que é diretamente relacionado com a concentração de bicarbonato salivar, de tal forma que, à medida que o fluxo salivar aumenta,aconcentração deste íon também se eleva e, com isso, o reflexo é um pH mais alto (LIMA *et al.*, 2004).O pH normal da saliva coletada de forma não estimulada está na faixa de6,7 a 7,3 e aumenta com a estimulação até um pH máximo de 8,0 (GOLDMAN E BENNET, 2002).

Ao optar por fazer um estudo com os pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço, que apresentassem o estadiamento mais avançado e, conseqüentemente um prognóstico desfavorável, acabamos por ter perdas ao longo do processo. Pacientes portadores de câncer avançado de cabeça e pescoço têm que lidar com a doença em si, que apresenta risco de vida elevado, como também com a perspectiva de enfrentar efeitos adversos causados pelo tratamento oncológico. Além da sensação de boca seca (xerostomia), a redução severa do fluxo salivar pode ter como consequência dificuldade na fala, na alimentação e na

deglutição, na diminuição do paladar, no incômodo da halitose e no aumento da prevalência de cárie além de tornar a mucosa bucal mais vulnerável a infecções oportunistas, já que o efeito de proteção da saliva está reduzido (PAJARI *et al.*, 1989; PONTES *et al.*, 2004; AL-NAWAS *et al.*, 2006; HEDGE *et al.*, 2011).

Como em nosso estudo não ocorreu alteração na mensuração dos CSV após o término do tratamento oncológico, é possível ter ocorrido alteração dos COV, mas estes não são avaliados pelo Oral Chroma. Assim, novos métodos de avaliação dos gases orais em pacientes oncológicos são necessários.

No presente estudo, não foi significativa a alteração da quantidade de saburra formada em dorso lingual. Pode ser que, pelo fato de a língua estar envolvida no campo de radiação, ocorreu aceleração do processo descamativo da mucosa lingual a ponto de torná-la mais lisa. Assim sendo, a língua apresentava-se com a superfície mais lisa e com menos reentrâncias, contribuindo, dessa forma, com a menor formação da saburra lingual. Conseqüentemente, devido a uma menor formação da saburra, pode ter sido por isso que não foi significativa a mensuração dos gases orais, principalmente o Sulfidreto. Em nosso estudo, em decorrência da necessidade de se coletar, no mínimo, 5 ml de saliva para a avaliação da viscosidade pelo viscosímetro de Ostwald modificado, optamos por coletar a saliva sob estímulo, pois receávamos não obter a quantidade necessária para esta avaliação. E, devido a considerável alteração do fluxo salivar após a finalização do tratamento, somente em 50% da amostra foi realizada a avaliação da viscosidade salivar. Como não foram realizados estudos moleculares da viscosidade salivar, não podemos afirmar que a alteração da viscosidade se justifica pela alteração da concentração de mucina, ou se foi devido à redução da concentração de água da saliva. Há a necessidade de um número amostral maior e de estudos moleculares para um maior esclarecimento das

alterações que ocorrem nos parâmetros salivares após a finalização do tratamento oncológico.

CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Os achados de que dispomos sugerem que o tratamento oncológico realizado nos pacientes com câncer em cabeça e pescoço provoca as seguintes alterações nas propriedades físicas da saliva: redução do fluxo salivar, aumento da viscosidade e redução do pH. Contudo não foi possível relacionar essas modificações com as dos CSV, pois estes não se alteraram.

- A sialometria realizada ao final do tratamento revelou uma redução significativa do fluxo salivar, tanto em repouso, quanto sob estímulo, podendo ser considerada como um efeito colateral do tratamento oncológico.
- Ao avaliar a reologia salivar quanto à viscosidade, podemos afirmar que ocorreu um aumento na viscosidade. Há necessidade de estudos moleculares para avaliar se ocorreu aumento da concentração de mucina ou não, ou se a alteração deste parâmetro salivar se deve à diminuição somente da quantidade de água.
- Alterações no pH salivar foram significativas. Em cinco pacientes, o valor encontrado foi considerado como um “pH crítico”(abaixo de 5.5)para as condições salivares.
- A presença de saburra em dorso lingual não apresentou alteração significativa ao término do tratamento.
- As concentrações dos CSV não sofreram alterações ao final do tratamento, mesmo ocorrendo as alterações dos parâmetros salivares

- Os pacientes que queixaram de xerostomia, apresentaram uma redução significativa do fluxo salivar, ao finalizar o tratamento.

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Abdo EM, Garrocho AA, Aguiar MC. Perfil do paciente portador de carcinoma epidermóide da cavidade bucal, em tratamento no hospital Mário Penna em Belo Horizonte. *Rev. BrasCancerol.* 2002;48:357-62

Albuquerque, DF, de Souza, TE, Amado, FM, Arakawa, C, Chinellato, LE. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2010; 15(6), e850-4.

Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grötz KA. Quantifying Radioxerostomia: Salivary Flow Rate, Examiner's Score, and Quality of Life Questionnaire. *StrahlentherOnkol.* 2006; 182(1): 336–341.

Amaral TM, Campos CC, Moreira dos Santos TP, Leles CR, Teixeira AL, Teixeira MM, Bittencourt H, Silva TA. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; May;113(5):628-37.

Almeida, TFG, Falcão DP, Amorim RFB, Montenegro G. Análise do ph e viscosidade salivar e sua correlação com a doença periodontal—estudo piloto. *Braz J Periodontol.* 2013 December, v. 23, n. 04.

Amorim, JAD., Lins, RDAU., Souza, ADD., Gomes, DQDC., Maciel, MDAS., Lucena, RND. Análise da relação entre a ocorrência da halitose e a presença de saburra lingual. *RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online).* 2011; 59(1), 7-13

Atkinson JC, WU AJ. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. *J Am Dent Assoc.* 1994;125:409-16.

Bollen CM, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci.* 2012 Jun;4(2):55-63.

Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *RadiotherOncol.* 2001; Dec;61(3):271-4.

Calil CM, Marcondes FK. Influence of anxiety on the production of oral volatile sulfur compounds. *Life Sci.* 2006 Jul 10;79(7):660-4.

Cardoso MFA, Novikoff F, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras.* 2005;38(2):107-1.

Casati, MFM., Vasconcelos, JA., Vergnhanini, GS., Contreiro, PF., Graça, TB., Kanda, JL. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2012; 41(4), 186-91.

Costa HO, Eckley CA. Correlação do pH e volume salivares com sintomas laringofaríngeos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(1): 24-28.

Cunha-Cruz J, Scott J, Rothen M, Mancl L, Lawhorn T, Brossel K. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. *JADA.* 2013; 144(5): 31-40.

Danser MM, Gómez SM, Van der Weijden GA. Tongue coating and tongue brushing: a literature review. *Int J Dent Hyg.* 2003; Aug;1(3):151-8. Review.

Deboni AL, Giordani AJ, Lopes NN, Dias RS, Segreto RA, Jensen SB, Segreto HR. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2012; Nov;20(11):2903-11.

Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP, van den Keijbus PA, Brand HS, Veerman EC. MUC5B levels in submandibular gland saliva of patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a pilot study. *Radiat Oncol.* 2012; Jun 15;7:91.

Dudzik A, Chomyszyn-Gajewska M, Łazarz-Bartyzel K. An Evaluation of Halitosis using Oral Chroma™ Data Manager, Organoleptic Scores and Patients' Subjective Opinions. *J Int Oral Health.* 2015; Mar;7(3):6-11.

Epstein JB, Shubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol;* 1999; Sep. 88(3): 273-76.

Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2002 ;July. 94(1): 39-44.

Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in diagnosis of oral premalignant lesions. *J Can Dent Assoc*. 2002;68:617-21.

Ericsson V, Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res* .1978;12 (Suppl 1):94-102.

Falcão D. Avaliação da viscosidade salivar e sua relação com halitose [dissertação]. Brasília (DF), 2005. Universidade de Brasília-Faculdade de ciências e Saúde.

Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol*. 2013; Nov-Dec;53(6):525-31.

Ferreira, ABH. Novo Dicionário Eletrônico Aurélio versão 5.0. 3ª.ed. São Paulo: Positivo, 2004.

Feio, M., Sapeta, P. Xerostomia em cuidados Paliativos. *Acta. Med*. 2005; v. 18, p. 459-466.

Foglio-Bonda A, Pattarino F, Foglio-Bonda PL. Kinematic viscosity of unstimulated whole saliva in healthy young adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Oct;18(20):2988-94.

Gallo C, Ciavarella D, Santarelli A, Ranieri E, Colella G, Lo Muzio L, Lo Russo L. Potential Salivary Proteomic Markers of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016; 01-02;13(1):55-61.

Goldman L, Bennet JC. Tratado de Medicina Interna. 21. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2002; p.1069-1085.

Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent*. 2011; 35(3): 319-323.

Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *SupportCareCancer*. 2003 Apr;11(4):207-25. Epub 2002 Nov 23. Review

Instituto Nacional de Câncer – INCA. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2016. Disponível em : [www.inca.gov br/estimativa 2016.pdf](http://www.inca.gov.br/estimativa%202016.pdf).

International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [<http://globoscan.iarc.fr>]

Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, Bahador M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med*. 2012; Apr;15(4):214-8.

Kleinberg I, Codipilly DPM, Globerman DY. Oxygen depletion by oral microbiota and its role in oral malodour formation. In: Steenberghe D, Rosenberg GM. *Bad breath a multidisciplinary approach*. 1st ed. Belgium: Leuven University Press; 1996. p. 95-109.

Kowalski LP. Câncer De Cabeça E Pescoço. In: Angelis, EC, Fúria, CLB, Mourão LF Kowalski LP., Editor. *Atuação da Fonoaudiologia no Câncer de Cabeça e Pescoço*. São Paulo: Lovise; 2000; p. 19-25.

Krespi YP, Shrimme MG, Kacker A. The relationship between oral malodor and volatile sulfur compound-producing bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; Nov;135(5):671-6. Review.

Lal P, Bajpai R, Khurana R, Das KJ, Kumar P, Tiwari A, Gupta N, Kumar S. Changes in salivary flow rates in head and neck cancer after chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2010; Oct-Dec;6(4):458-62.

Lee SH, Kim TH, Kim JY, Park SY, Pyo HR, Shin KH et al. Evaluation of parotid gland function following intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Cancer Res Treat*. 2006; 38(2): 84-91.

Lee TF, Chao PJ, Wang HY, Hsu HC, Chang P, Chen WC. Normal tissue complication probability model parameter estimation for xerostomia in head and neck

cancer patients based on scintigraphy and quality of life assessments. *BMC Cancer*. 2012; 12(4): 567-576.

Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *RadiotherOncol*. 1994;30:26-32.

Lima, AAS, de Figueiredo, MAZ, Krapf, SMR, de Souza, FR. Velocidade do fluxo e pH salivar após radioterapia da região de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2004; 50(4), 287-293.

Lopes, M.A., Coletta, RD., Alves, FDA., Abbade, N., Rossi Junior, A. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* 1998; 52(3), 241-4.

Machiels JP, Lambrecht M, Hanin FX, Duprez T, Gregoire V, Schmitz S, Hamoir M. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Prime Rep*. 2014; Jun 2;6:44.

Mantilla Gómez S, Danser MM, Sipos PM, Rowshani B, van der Velden U, van der Weijden GA. Tongue coating and salivary bacterial counts in healthy/gingivitis subjects and periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2001; Oct;28(10):970-8.

McCarthy GM. Risk factors associated with mucositis en cancer patients receiving 5-fluoracil. *Oral Oncol*; 1998; Nov. 34(6): 484-90.

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

Moura, SAB., de Medeiros, AMC., da Costa, FRH., de Moraes, PH., de Oliveira Filho, SA. Valor diagnóstico da saliva em doenças orais e sistêmicas: uma revisão de literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2008. 7(2), 187-194.

Neville BW; Damm DD; Allen CM; Bouquot JE. Patologia oral e maxilofacial. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

Pagotto, SR, Ma Carvalho MB. "Prevenção e tratamento dos efeitos da radioterapia na cavidade oral." Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. 2006; 60.6: 499-502.

Pajari U, Poikonen K, Larmas M, Lanning M. Salivary immunoglobulins, lysozyme, pH, and microbial counts in children receiving anti-neoplastic therapy. Scand J Dent Res. 1989; 97(2): 171-177.

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; Jul;92(1):4-14.

Pontes CB, Polizello ACM, Spadaro ACC. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. Bras Oral Res. 2004; 18(1): 69-74.

Peterson, LJ. et al. Cirurgia oral e Maxilofacial. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; Jan;97(1):28-46. Review.

Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain. 1983; Sep;17(1):45-56.

Quirynen M, Dadamio J, Van den Velde S, De Smit M, Dekeyser C, Van Tornout M, Vandekerckhove B. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. J Clin Periodontol. 2009; Nov;36(11):970-5.

Ramya AS, Uppala D, Majumdar S, Surekha Ch, Deepak KG. Are salivary amylase and pH - Prognostic indicators of cancers? J Oral Biol Craniofac Res. 2015 May-Aug;5(2):81-5.

Screbny LM, Valdini A. Xerostomia. Aneglectedsymptns. Arch Intern Med. 1987; 147:1333-7.

Screebny LM, Vissink A. Dry Mouth- The Malevolent Symptom: A Clinical Guide. Wiley – Blackwell. 2010

Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. Oral OncolEur J Cancer. 1996; 32:281-292.

Schmitz S, Ang KK, Vermorken J, Haddad R, Suarez C, Wolf GT, Hamoir M, Machiels JP. Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck:current knowledge and future directions. Cancer Treat Rev. 2014; Apr;40(3):390-404.

Silverman, S.Jr. Oral cancer. Complications of therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndond. 1999; 88:122-6.

Szabó A, Tarnai Z, Berkovits C, Novák P, Mohácsi Á, Braunitzer G, Rakonczay Z, Turzó K, Nagy K, Szabó G. Volatile sulphur compound measurement with OralChroma™: a methodological improvement. J Breath Res.2015;Jan 5;9(1):016001

Syrjälä AM, Raatikainen L, Komulainen K, Knuuttila M, Ruoppi P, Hartikainen S, Sulkava R, Ylöstalo P. Salivary flow rate and periodontal infection - a study among subjects aged 75 years or older. Oral Dis. 2011;May;17(4):387-92.

Tárzia O. Halitose- Um desafio que tem cura. Rio de Janeiro: EPUB, 240p, 2003.

Tangerman A, Winkel EG. The portable gas chromatograph OralChroma™: a method of choice to detect oral and extra-oral halitosis. J Breath Res. 2008; Mar;2(1):017010.

Teixeira, AKM. et al. Carcinoma espinocelular da cavidade bucal: um estudo epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. Rev. Bras. Cancerol. 2009; v. 55, n. 3, p. 229-236

Tenovuo J. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. Community Dent Oral Epidemiol. 1997; 25(1): 82-86

Van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on management of halitosis. Oral Dis. 2008; Jan;14(1):30-9.

Tornout MV, Dadamio J, Coucke W, Quirynen M. Tongue coating: related factors. *J ClinPeriodontol*. 2013; Feb;40(2):180-5.

Waterman HA, Blom C, Holterman HJ, 's-Gravenmade EJ, Mellema J. Rheological properties of human saliva. *Arch Oral Biol*. 1988;33(8):589-96.

Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal*. 2014; Jan 8;2014:581795.

REFERÊNCIAS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 44009315.8.0000.5149

Interessado(a): Profa. Tania Mara Pimenta Amaral
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia
Faculdade de Odontologia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de junho de 2015, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da saliva e dos compostos sulfurados voláteis dos pacientes com câncer em cabeça e pescoço, durante o tratamento de radioterapia e quimioterapia"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento tem como finalidade propor a sua participação no projeto de pesquisa “Avaliação da saliva e dos compostos sulfurados voláteis dos pacientes com câncer em cabeça e pescoço, durante o tratamento de radioterapia e quimioterapia”. Sabe-se que a saliva desempenha um papel importante na manutenção da saúde bucal e que a sua quantidade e qualidade pode estar alterada nos pacientes que farão tratamento com radioterapia em cabeça e pescoço. Esta alteração salivar pode provocar também uma alteração nos níveis dos gases que saem da boca e que podem, com isso, provocar o mau hálito. Sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar a qualidade e a quantidade da saliva dos pacientes em tratamento de radioterapia e quimioterapia e a relação com os níveis dos gases da boca responsáveis pela alteração do mau cheiro bucal.

Para isso será necessário preencher uma ficha, responder à um questionário e realizar um exame para avaliação do seu hálito e da sua quantidade de saliva. Para avaliar o seu hálito, será introduzido em sua boca uma seringa estéril, sem agulha, para ser preenchida com os gases da sua boca e posteriormente, esse gás coletado será transferido para o aparelho medidor. Peço que a escovação seja feita da maneira habitual, e que, antes da consulta, esteja 2 horas sem ter feito escovação. Para a avaliação da sua quantidade de saliva, você irá mascar uma borrachinha de silicone, durante 05 minutos. Toda saliva que formar na boca será depositada em um tubo de plástico. Esta borrachinha é sem cheiro, sem gosto e não causará nenhum efeito colateral. A coleta de saliva e a medida dos gases será realizada em dois momentos: uma no dia que você fizer a máscara para receber

radioterapia, e a outra no último dia que você vier para finalizar a radioterapia. Essas coletas serão realizadas dentro do consultório médico, em um ambiente fechado, evitando o seu constrangimento. Todos os exames que você realizará são simples. As perguntas do questionário são simples e será realizada de uma forma que você se sinta bem à vontade.

Quanto aos benefícios, a avaliação da condição salivar relacionada com as concentrações dos gases da boca poderá auxiliar em um melhor acompanhamento das alterações que podem ocorrer durante o tratamento oncológico, além de poder melhorar a qualidade de vida e adicionalmente fornecer indícios científicos para futuros estudos. A sua participação é voluntária. Você poderá desistir de participar e cancelar o seu consentimento em qualquer momento de pesquisa. A desistência ou a não aceitação em fazer parte dessa pesquisa não irá interferir no seu tratamento. Não terá custos ou ressarcimentos para você. Se você concordar, você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone/e-mail do pesquisador responsável, e demais membros da equipe, podendo tirar as suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Todas as informações fornecidas serão mantidas em sigilo e terão finalidade exclusivamente científica. Em hipótese alguma seu nome será divulgado. Você receberá uma cópia deste termo de esclarecimento, assinada pelo pesquisador.

(RUBRICA)

Orientador principal: Profa. Dra. Tânia Mara Pimenta Amaral - e-mail: taniapamaral@uol.com.br Tel.:(31)3409-2499

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Alves Mesquita/ e-mail: ramesquita@ufmg.br Tel.:(31)3409-2499

Aluna do Mestrado: Juliana Sclauser /e-mail: julianasclauser@terra.com.br.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG COEP (Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º Andar, Sala 2005- Belo Horizonte – MG, CEP: 31270-901, telefone (31) 3409 4592 – coep@prpq.ufmg.br).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ RG: _____, aceito participar deste estudo de forma voluntária. Estou ciente que posso desistir a qualquer momento sem que isso acarrete qualquer tipo de prejuízo para meu tratamento. O COEP estará disponível para responder dúvidas sobre as questões éticas. Dessa forma, afirmo que todas as minhas dúvidas foram todas esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa, quanto à preservação da minha imagem e quanto ao destino dos dados coletados.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2015.

(Assinatura do paciente e/ou responsável)

ANEXO C - Ficha Clínica

| |
|--|
| <u>FICHA CLÍNICA</u> |
| IDENTIFICAÇÃO: |
| Nome: |
| Data de nascimento:/...../..... Idade: |
| Sexo: M () F () |
| Leucoderma() Feoderma () Melanoderma () |
| Profissão: |
| Estado civil: |
| Naturalidade: |
| Endereço: |
| Telefone de contato: |
| HISTÓRIA MÉDICA: |
| Atualmente está em tratamento médico por qual motivo? |
| Faz uso de alguma medicação diariamente? Sim () Não () |
| Tem alguma doença cardiovascular? Sim () Não () |
| Tem alguma doença respiratória? Sim () Não () |
| Tem alguma doença neurológica? Sim () Não () |
| Tem alguma doença endócrina? Sim () Não () |
| Tem alguma doença renal? Sim () Não () |
| Tem alguma doença no fígado? Sim () Não () |
| Apresenta algum tipo de alergia? Sim () Não () |
| |
| HÁBITOS |

| |
|---|
| Você escova os dentes, gengiva e/ou língua diariamente? Sim () Não () |
| Fumante () Ex- fumante () Não fumante () |
| Se é fumante, que tipo de cigarro faz uso e quantos por dia? |
| Se é ex-fumante, há quanto tempo parou de fumar? |
| Você faz uso de bebida alcoólica? Sim () Não () |
| Qual tipo e frequência? |
| HALITOSE |
| Você sente que tem mau hálito? Sim () Não () |
| Se sente, há quanto tempo percebeu esta alteração? |
| Você acha que sua vida social já foi prejudicada por causa do seu hálito? |
| Sim () Não () |
| Você já procurou alguma forma de tratamento para o seu mau hálito? |
| Sim () Não () |
| |

ANEXO D - Recomendações Pré-halimetria**RECOMENDAÇÕES PARA SEREM SEGUIDAS ANTES DO EXAME PARA
AVALIAR OHÁLITO:**

Nome:

Você passará por um exame para avaliação dos níveis dos compostos sulfurados voláteis que podem ter relação com a presença de mau hálito. Para que os resultados obtidos sejam mais confiáveis, você deverá ler e seguir as recomendações abaixo.

Um dia (24 h) antes do exame:

1. Não coma alimentos contendo temperos fortes como alho, cebola e pimenta.
2. Não tome bebidas alcoólicas.
3. Não utilize nenhum enxaguatório bucal, tipo Listerine, Plax, Oral B e outros.

No dia do exame (2 horas antes):

1. Não comer, beber, mascar chicletes, fumar e escovar os dentes. Peça também para não fazer exercício físico.

Obrigada por colaborar. A sua participação é muito importante.

Juliana Sclouser

Estomatologista

**PRODUÇÃO INTELECTUAL
DESENVOLVIDA DURANTE O
CURSO**

- Resumos de trabalhos publicados em anais de eventos científicos

Apresentação oral:

Sclausser J, Mesquita RA, Naves MD, Abdo EN, Amaral TMP. Periodontite crônica com localização incomum do cálculo dental. In: XXII Jornada Mineira de Estomatologia. 2015. Uberaba-M.G., Brasil.

Apresentação oral:

Sclausser J, Madureira DF, Miranda RM, Barreiros ID, Amaral TMP. Odontodisplasia regional: relato de caso clínico. In: XXII Jornada Mineira de Estomatologia. 2015. Uberaba-M.G., Brasil.

Apresentação de pôster:

Sclausser J, Jesus AO, Amaral MBF, Mesquita RA, Amaral TMP. Tratamento de rânula com a técnica da micromarsupialização modificada. In: XXII Jornada Mineira de Estomatologia. 2015. Uberaba-M.G., Brasil.

Apresentação de pôster na 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPQO), 2015.

Sclausser J, Mesquita RA, Abdo EN, Brasileiro CB, Amaral TMP. Avaliação da extensão anterior do canal mandibular por meio de radiografia panorâmica e tomografia computadorizada tipo feixe cônico. In: 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (2015). Campinas, S.P. Brasil

Apresentação de pôster:

Sclausser J, Brasileiro CB, Mesquita RA, Amaral TMP. Displasia óssea periapical e tratamento ortodôntico: relato de caso. In: XXIII Jornada Mineira de Estomatologia. 2016. Diamantina-M.G., Brasil

- Participação em Bancas Examinadoras:

Participação da Banca Examinadora do trabalho de conclusão de curso(TCC), intitulado: Xerostomia em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia: revisão de literatura. Aluna: Isabela Poggi de Lima. Junho/2015.

Participação da Banca Examinadora do trabalho de conclusão de curso(TCC), intitulado: Envolvimento da saliva no processo etiológico da cárie dentária: uma revisão de literatura. Aluna: Ana Luiza Sacramento Gomes. Junho/2015.

- Participação na Semana do Conhecimento FOUFGM:

Polianne Alves Mendes Nascimento. Orientadora: Tania Mara Pimenta Amaral. Co-autores: Mara Valadares de Abreu, Ricardo Alves Mesquita, Evandro Neves Abdo, Juliana Sclausen e outros. Trabalho intitulado "a importância dos exames de imagem para o diagnóstico das alterações bucais". XVIII Encontro de Extensão, promovido pela Pró-Reitoria de Extensão, no período de 19-10-2015 a 23-10-2015.