

**IMPACTO DO ESTABILIZADOR BUCAL NA  
DISTRIBUIÇÃO DOSIMÉTRICA DE PACIENTES  
SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA PARA TUMORES DE  
CABEÇA E PESCOÇO**

**JULIANA ROCHA VERRONE**

**Tese apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do título de Doutor  
em Ciências**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**

**Coorientadora: Dra. Graziella Chagas Jaguar**

**São Paulo**

**2015**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Verrone, Juliana Rocha

**Impacto do estabilizador bucal na distribuição dosimétrica de pacientes submetidos à radioterapia para tumores de cabeça e pescoço** / Juliana Rocha Verrone – São Paulo, 2015.

73p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:  
Oncologia.

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA.  
2. RADIOTERAPIA CONFORMAL. 3. NEOPLASIAS OROFARÍNGEAS.  
4. NEOPLASIAS BUCAIS.

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Cristina e Fernando e ao meu irmão Vinicius, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. Ao meu noivo Bruno, pela paciência e força durante toda a caminhada. Sem vocês nenhuma conquista valeria a pena.

## AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por me permitir ter fé e fazer escolhas para trilhar meu caminho.

À **Minha Família**, que dignamente me apresentaram à importância da família e do caminho da honestidade e persistência, principalmente ao meu noivo pela ajuda e por me aguentar nos momentos de ansiedade e estresse durante o doutorado.

Ao meu orientador, **Dr. Fábio de Abreu Alves**, pela confiança em mim depositada e por me abrir as portas para concretização desta pesquisa.

À minha coorientadora, **Dra. Graziella Chagas Jaguar**, pela paciência, incentivo, pelos conhecimentos e ensinamentos transmitidos, por todas as dúvidas tiradas, por todas as horas dedicadas e pela parceria durante elaboração de artigos, relatórios e tese.

À **Dra. Tâmara**, pelo carinho, preocupação, amizade e por me incentivar sempre em todos os momentos e nunca me deixar desistir no meio do caminho. Você foi meu porto seguro.

À **Alessandra Marcicano e Vladimir Medina**, pela ajuda durante a realização de todas as tomografias computadorizadas para o planejamento radioterápico dos pacientes, por todos os almoços e conversas de incentivo em todos os momentos. Vocês foram pessoas essenciais e especiais, amigos que guardarei para a vida toda.

A **Todos os Titulares e Residentes do Departamento de Estomatologia**, pelo apoio, pelas contribuições e pela ajuda durante todo o trabalho.

Ao **Juscelino**, pela amizade e por tornar meus dias mais tranquilos com as nossas conversas.

A **Todos os Funcionários do Departamento de Radioterapia e do Departamento de Imagem**, por me acolherem com carinho, mesmo atrapalhando a rotina departamental.

À **Dra. Conte e ao Dr. Cássio**, por acreditarem na minha capacidade e me permitirem realizar o trabalho no Departamento da Radioterapia.

A **Todos os Residentes da Radioterapia**, por me ajudarem e delinearem todos os casos do meu trabalho. Sem a ajuda de vocês nada disso seria possível.

Ao **Petrus**, por me acolher, me ensinar e pelas horas dedicadas aos cálculos de todos os planejamentos radioterápicos dos pacientes.

À pós-graduação, principalmente a **Luciana e Vanuza**, pela dedicação a mim oferecida.

À **Suely Francisco** e a todos os **Funcionários da Biblioteca**, pela disponibilidade e revisão desta Tese.

Aos meus amigos, confidentes e companheiros de todas as horas, **Nathália Duarte, Débora Pereira, Thaís Miniello, Paula Ragusa, Roberta Lessa, Anne Galindo, Gustavo Rodrigues e Gustavo Rabello**, obrigada pela caminhada até aqui, pelo apoio, pelos conselhos dados, por todos os momentos difíceis, vocês estavam lá para não me deixarem cair.

Aos **Pacientes e Familiares**, que acreditaram e confiaram no meu trabalho e aceitaram a participar da pesquisa. Obrigada por me deixarem fazer parte de um pedacinho da vida de vocês e ajudar de alguma maneira.

Ao **CNPQ** e à **FAPESP**, pelo auxílio à pesquisa e apoio financeiro na forma de bolsa de estudos e auxílio à pesquisa, sem estes não seria possível desenvolver esta pesquisa.

E a **Todas as outras Pessoas** que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso desse trabalho.

## RESUMO

Verrone JR. **Impacto do estabilizador bucal na distribuição dosimétrica de pacientes submetidos à radioterapia para tumores de cabeça e pescoço.** São Paulo; 2015. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Objetivos:** Os objetivos deste estudo foram avaliar os aspectos dosimétricos do uso do estabilizador bucal em reduzir a dose de irradiação nos tecidos saudáveis em pacientes com câncer de boca e orofaringe submetidos à radioterapia conformada tridimensional (3D) e radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT) e, analisar a incidência das complicações orais decorrente do tratamento e sua relação com as técnicas de irradiação.

**Materiais e Métodos:** Um total de 53 pacientes com câncer de cavidade oral (n = 38) e orofaringe (n = 15), foram prospectivamente avaliados e alocados em três grupos: Grupo 1 (cavidade oral parte inferior, n = 29), Grupo 2 (cavidade oral parte superior, n = 9) e Grupo 3 (orofaringe, n= 15). Para o planejamento radioterápico e avaliação dosimétrica, o mesmo paciente foi submetido a dois exames de tomografias computadorizadas – um com o uso do dispositivo e o outro sem. Todos os pacientes utilizaram o estabilizador bucal durante a radioterapia e foram acompanhados semanalmente em relação aos efeitos colaterais do tratamento. **Resultados:** Os planejamentos radioterápicos que usaram o estabilizador bucal tiveram menor dose de irradiação nas estruturas saudáveis quando comparado com os planejamentos sem o estabilizador bucal em todos os grupos, principalmente na técnica IMRT. As glândulas parótidas contralaterais e os ossos gnáticos foram as estruturas saudáveis mais poupadas da dose de irradiação. A mucosite foi a complicação oral mais frequente durante a RT. Interessantemente, ulcerações orais foram observadas, no Grupo 1, apenas em assoalho, língua e lábio inferior, não acometendo a região da mucosa oral superior. Os pacientes que fizeram a técnica 3D apresentaram mais

chance de desenvolver disgeusia e disfagia severa comparado com os pacientes que fizeram IMRT. **Conclusão:** O uso do estabilizador bucal durante a radioterapia 3D e IMRT mostrou redução de dose de irradiação em estruturas sadias, tanto para tumores de boca quanto orofaringe, além de controlar o aparecimento de mucosite oral. Este estudo enfatiza a importância da associação de métodos preventivos como o IMRT e o uso do estabilizador, para uma melhor qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

## SUMMARY

Verrone JR. [Impact of intraoral stent in dosimetric distribution the patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors]. São Paulo; 2015. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Objective:** The aims of this study were to evaluate the dosimetric features of intraoral stent in reducing the radiation dose in healthy tissue in patients with oral and oropharyngeal cancer undergoing three-dimensional conformal radiotherapy (3D) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and, to analyze the incidence of oral complications and its relation with radiation techniques.

**Materials and Methods:** A total of fifty-three patients with oral cavity (n = 38) and oropharynx (n = 15) cancer were prospectively evaluated and allocated into three groups: Group 1 (tumor located in lower oral cavity, n = 29), Group 2 (tumor located in upper oral cavity, n = 9) and Group 3 (oropharynx, n = 15). For radiotherapy planning and dosimetric analysis, the same patient underwent two CT scans - one with the use of the stent and the other without it. All patients used the stent during radiotherapy and were followed-up on a weekly basis to verify possible side effects. **Results:** In all three groups, the radiotherapy planning with intraoral stent showed significant lower irradiation dose in healthy structures when compared to the planning without the stent- this was particularly clear with the use of the IMRT technique. The contralateral parotid gland and jawbones were the healthy tissues better preserved. The most frequent oral complications verified during RT were mucositis. Interestingly, oral ulcerations were seen, in Group 1, only on the floor of mouth, tongue and lower lip, not affecting the upper oral mucosa. In addition, 3D-treated patients experienced more severe acute dysphagia and dysgeusia than IMRT-treated patients. **Conclusion:** Intraoral stent during 3D and IMRT was found to be effective in decreasing radiation dose to healthy structures, both in oral and oropharyngeal cancer. The usage of intraoral stent during 3D and IMRT were also effective in controlling oral mucositis. This study emphasizes that the association of preventive methods, such as IMRT and the use of the intraoral stents, increase the cancer patient's quality of life.

## LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADRO

<b>Figura 1</b>	Estabilizador bucal em posição evidenciando a abertura e estabilização das arcadas através de um platô de 1,5 cm entre maxila e a mandíbula.....	28
<b>Figura 2</b>	Estabilizador bucal com visão lateral evidenciando o depressor da língua.....	28
<b>Figura 3</b>	Escala de VAS .....	32
<b>Figura 4</b>	Evolução semanal da mucosite oral no decorrer da RT.....	48
<b>Figura 5</b>	Evolução semanal da xerostomia severa no decorrer da RT...	49
<b>Quadro 1</b>	Legenda das complicações orais .....	31
<b>Tabela 1</b>	Variáveis clínicas presentes nos 53 pacientes.....	36
<b>Tabela 2</b>	Comparação entre a dose média de RT nas estruturas sadias delineadas nas TCs de planejamento no Grupo 1, COM e SEM dispositivo.....	38
<b>Tabela 3</b>	Comparação entre a dose média de RT nas estruturas sadias delineadas nas TCs de planejamento no Grupo 2, COM e SEM o dispositivo.....	39
<b>Tabela 4</b>	Comparação entre a dose média de RT nas estruturas sadias delineadas nas TCs de planejamento co Grupo 3, COM e SEM o dispositivo.....	40

<b>Tabela 5</b>	Dose de radiação nas estruturas anatômicas delineadas utilizando o planejamento 3D versus IMRT nos pacientes do Grupo 1.....	43
<b>Tabela 6</b>	Dose de radiação nas estruturas anatômicas delineadas utilizando o planejamento 3D versus IMRT nos pacientes do Grupo 2.....	44
<b>Tabela 7</b>	Dose de radiação nas estruturas anatômicas delineadas utilizando o planejamento 3D versus IMRT nos pacientes do Grupo 3.....	46
<b>Tabela 8</b>	Probabilidade para ocorrência de complicações severas obtidos pela técnica de Kaplan –Meier e RR com respectivos Intervalos de Confiança de 95% estimados pelo modelo de Regressão de Cox.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>2D</b>	Radioterapia Convencional
<b>3D</b>	Radioterapia Conformada Tridimensional
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>DVH</b>	Histograma Dose Volume
<b>Gy</b>	Gray
<b>Gys</b>	Grays
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IMRT</b>	Radioterapia de Intensidade Modulada do Feixe
<b>NCI</b>	National Center Institute
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ORN</b>	Osteorradiationecrose
<b>PENTOCLO</b>	Pentoxifilina, tocoferol e ácido clodrônico
<b>PTV</b>	Planning tumor volume
<b>PTX</b>	Pentoxifilina
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SFE</b>	Fluxo de Saliva não Estimulada
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TCs</b>	Tomografias Computadorizadas

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>3</b>
2.1	Efeitos Colaterais da Radioterapia .....	3
2.1.1	Mucosite oral .....	3
2.1.2	Xerostomia .....	7
2.1.3	Candidíase .....	10
2.1.4	Disgeusia .....	13
2.1.5	Cárie de radiação .....	15
2.1.6	Osteorradioneecrose .....	17
2.2	Estabilizador Bucal .....	22
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
3.1	Objetivos Gerais .....	25
3.2	Objetivos Específicos .....	25
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
4.1	Critérios de Inclusão .....	26
4.2	Critérios de Exclusão .....	26
4.3	Recrutamento de Pacientes .....	26
4.4	Coleta de Dados .....	27
4.5	Fabricação do Estabilizador Bucal .....	27
4.6	Planejamento Radioterápico .....	28
4.7	Tratamento Radioterápico .....	29
4.8	Dosimetria .....	29
4.9	Complicações Orais .....	30
4.9.1	Avaliação da Odinofagia .....	32
4.10	Análise Estatística .....	33

<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
5.1	Descrição da População Estudada.....	35
5.2	Comparação entre a Dose de Radioterapia nas Estruturas Anatômicas Delineadas com e sem o Estabilizador Bucal nos 3 Grupos.....	37
5.2.1	Grupo 1 (Tumores Localizados na Cavidade Inferior).....	37
5.2.2	Grupo 2 (Tumores Localizados na Cavidade Superior).....	38
5.2.3	Grupo 3 (Tumores Localizados na Cavidade Orofaringe) .....	39
5.3	Comparação entre a Dose de Radioterapia nas Estruturas Anatômicas Delineadas e o Tipo de Radioterapia com e sem o Estabilizador Bucal nos 3 Grupos.....	41
5.3.1	Grupo 1 (Tumores Localizados na Cavidade Inferior).....	41
5.3.2	Grupo 2 (Tumores Localizados na Cavidade Superior).....	44
5.3.3	Grupo 3 (Tumores Localizados na Cavidade Orofaringe) .....	45
<b>6</b>	<b>ANÁLISE CLÍNICA</b> .....	<b>47</b>
6.1	Avaliação da Mucosite Oral.....	47
6.2	Avaliação da Xerostomia.....	49
6.3	Avaliação da Candidíase.....	50
6.4	Avaliação da Disgeusia .....	50
6.5	Avaliação da Disfagia .....	50
6.6	Avaliação da Odínofagia.....	51
6.7	Avaliação da Radiodermite.....	51
<b>7</b>	<b>PROBABILIDADE PARA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES ORAIS EM RELAÇÃO ÀS TÉCNICAS DE RT</b> .....	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>RISCO RELATIVO PARA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES ORAIS EM RELAÇÃO ÀS TÉCNICAS DE RT</b> .....	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>55</b>

10	CONCLUSÃO .....	62
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63

### **ANEXOS**

- Anexo 1** Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa
- Anexo 2** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Anexo 3** Ficha Clínica
- Anexo 4** Impact of intraoral stent on the side effects of radiotherapy for oral cancer.
- Anexo 5** Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um grande problema de saúde pública mundial, responsável por um quarto de todas as mortes e ultrapassa a doença cardíaca como a principal causa de morte para pessoas com idade inferior a 85 anos (SIEGEL et al. 2012). Além disso, o câncer é uma preocupação crescente no envelhecimento da população e é cada vez mais frequente nos países em desenvolvimento. A utilização da radioterapia (RT) no tratamento do câncer, isoladamente ou associada com outras formas terapêuticas, tem sido um dos principais meios de tratamento do câncer (THARIAT et al. 2013).

Apesar dos avanços das técnicas de RT, os pacientes com câncer de cabeça e pescoço podem apresentar algumas complicações orais como mucosite, hipossalivação, disgeusia, osteorradionecrose (ORN), cáries de radiação e trismo. A mucosite e a disgeusia são conseqüências reversíveis que geralmente desaparecem com o término da RT, enquanto que a hipossalivação pode ser irreversível. Além disso, o risco de desenvolvimento de cárie de radiação e ORN é uma ameaça ao longo da vida. Estas complicações apresentam impacto significativo na qualidade de vida do paciente (VISSINK et al. 2003).

A fim de minimizar os efeitos colaterais da RT, alguns estudos demonstraram o uso de um dispositivo denominado estabilizador bucal, utilizado durante as frações do tratamento radioterápico para poupar o tecido normal e prevenir/amenizar as complicações mencionadas anteriormente. A

utilização deste dispositivo aumenta a distância entre a mandíbula e a maxila, tornando possível preservar estruturas saudáveis dos danos da irradiação. O dispositivo também estabiliza a mandíbula e melhora a reprodutibilidade ao longo da RT (YUASA et al. 2000; BROSKY 2007; QIN et al. 2007; BODARD 2009; LIU 2009, VERRONE et al. 2013; DEMIAN et al. 2014).

A indicação exata do uso do dispositivo ainda não é bem estabelecida. Alguns autores indicam o uso somente durante a irradiação no câncer de língua (FUJITA et al. 1993; WANG e OLMSTED 1995; YUASA et al. 2000; BODARD et al. 2009; GOEL et al. 2010) enquanto outros mostram benefícios também nos tumores nasofaríngeos (QIN et al. 2007; LIU et al. 2009).

Recentemente, VERRONE et al. (2014) realizaram um estudo retrospectivo avaliando o uso do estabilizador bucal durante a RT em pacientes com tumores de língua e assoalho bucal. Foram observados resultados satisfatórios tanto para redução da dose de irradiação em tecidos saudáveis quanto para diminuição da severidade da mucosite oral. Diante das possíveis vantagens deste dispositivo e da ausência de estudos prospectivos com diferentes topografias, o presente estudo foi desenhado para avaliar o benefício do estabilizador em outros tumores da cavidade oral e orofaringe, determinando assim, sua real indicação de acordo com a localização dos tumores e as técnicas de RT (radioterapia conformada trimensional- 3D e radioterapia de intensidade modulada do feixe-IMRT), bem como comparar a incidência das complicações orais em relação às técnicas de RT.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA

#### 2.1.1 Mucosite oral

A mucosite oral está entre as toxicidades mais comuns dos tecidos, se caracteriza por lesões ulcerativas na mucosa de pacientes oncológicos submetidos à RT na região de cabeça e pescoço e/ou à quimioterapia (QT) (CAMPOS et al. 2014). Atualmente é considerada como a complicação mais grave da terapia anti-neoplásica, afetando entre 40-80% dos pacientes submetidos à QT e 100% dos pacientes submetidos a RT em região de cabeça e pescoço (CAMPOS et al. 2014).

A literatura descreve diversas escalas para avaliação das manifestações clínicas da mucosite oral, sendo as mais utilizadas as da Organização Mundial da Saúde (OMS), *National Center Institute* (NCI) e a do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). A classificação da mucosite segundo a OMS consiste na avaliação clínica da lesão e aspectos funcionais do paciente. Desta forma, a mucosite oral é classificada em: mucosite grau 0, em que não há alteração na mucosa oral; mucosite grau I, presença de eritema; mucosite grau II, presença de eritema e lesões ulceradas, com aceitação de dieta sólida via oral; mucosite grau III, eritema e lesões ulceradas, com aceitação de apenas dieta líquida via oral; mucosite grau IV, eritema e lesões ulceradas, paciente não consegue se alimentar via oral

(PARULEKAR et al. 1998). Esta escala é considerada de fácil aplicabilidade (SONIS 2004).

O curso clínico da mucosite oral é relativamente previsível em pacientes em tratamento com regimes de irradiação fracionada para câncer de cabeça e pescoço. A dose é de 2 Grays (Gys) durante 5 dias por semana para uma dose cumulativa total de 60-70 Gray (Gy). A utilização da QT concomitante utilizando cisplatina semanal ou de três em três semanas, parece aumentar a intensidade da mucosite (SONIS 2009). A ulceração difusa da mucosa é comum em doses de irradiação acima de 30 Gy. As lesões normalmente envolvem a mucosa jugal, lábio, assoalho bucal, palato mole, ventre e borda lateral de língua. Contudo, não é comum a mucosite oral afetar regiões de mucosa queratinizada como dorso de língua, gengiva ou palato duro (SONIS 2011). Usualmente as lesões ulcerativas persistem de 2 a 4 semanas após a conclusão do tratamento radioterápico. Esta condição poderá causar desconforto extremo, dificultando a alimentação o que pode implicar na utilização de sondas gástricas para a alimentação ou até mesmo culminar na interrupção do tratamento antineoplásico (SONIS 2011). Neste contexto, a mucosite apresenta impacto significativo sobre a duração da remissão da doença e nas taxas de cura, porque é uma toxicidade limitante ao tratamento, podendo afetar a sobrevivência dos pacientes devido ao risco de infecção, a qualidade de vida e o custo do tratamento (SCULLY et al. 2004, LINO et al. 2011).

Diversos métodos são descritos com intuito de prevenir a mucosite oral, entre eles os agentes antimicrobianos tópicos (HONG et al. 2000;

ELAD e THIERER 2015;), as vitaminas (SUNG et al. 2007; SUGITA et al. 2012), os fatores de crescimento (RYU et al. 2007; RABER-DURLACHER et al. 2013; NGUYEN et al. 2015), os enxaguatórios bucais (SAARILAHTI et al. 2002), a higiene bucal (YAMAGATA et al. 2012) e o laser de baixa intensidade (MIGLIORATI et al. 2013; LALLA et al. 2014; BASSO et al. 2015).

A utilização da droga Palifermina parece estimular a proliferação e diferenciação de células epiteliais. Esta droga possui capacidade de atenuar os níveis de citocinas pró-inflamatórias e estimula citocinas antiinflamatórias, porém a comprovação dos benefícios proporcionados pelo seu uso profilático em tumores sólidos, ainda exige estudos mais significativos. Outro motivo limitante a aplicabilidade da palifermina para a prevenção de mucosite é o seu elevado custo (SONIS 2011; LI e TROVATO 2012).

Uma das formas de tratamento da mucosite oral é a laserterapia de baixa potência. É um método seguro e eficaz, que resulta no alívio da dor promovendo remissão das lesões e redução da gravidade, permitindo que o paciente se alimente e continue suas atividades de rotina. CARVALHO et al. (2011) observaram o efeito do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite nos pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe. Foram avaliados 70 pacientes em um estudo duplo-cego randomizado de ensaio clínico controlado e dividido em dois grupos de terapia: Grupo 1 (660 nm / 15 mW / 3.8 J tamanho / cm<sup>2</sup> / spot 4 mm<sup>2</sup>) e Grupo 2 (660 nm / 5 mW / 1.3 J tamanho / cm<sup>2</sup> / local 4 mm<sup>2</sup>). A aplicação do laser foi realizada desde o primeiro dia da RT e a mucosite foi avaliada

diariamente e semanalmente usando as escalas da OMS e NCI. A dor foi avaliada diariamente através de uma escala visual analógica antes dos pacientes receberem a aplicação do laser. Os pacientes do Grupo 1 apresentaram mucosite grau II em um tempo médio de 13,5 dias (variação entre 6-26 dias), enquanto os pacientes do Grupo 2 tiveram um tempo médio de 9,8 dias (variação entre 4-14 dias) (em ambas as escalas OMS e NCI;  $p = 0,005$ ). Além disso, o Grupo 2 apresentou um grau mais elevado de mucosite do que os pacientes do Grupo 1 com diferenças significativas encontradas em 2 semanas ( $p = 0,019$ ), 3 ( $p = 0,005$ ) e 4 ( $p = 0,003$ ) para a escala da OMS e 2 semanas ( $p = 0,009$ ) e 4 ( $p = 0,013$ ) para a escala NCI. Os pacientes do Grupo 1 apresentaram níveis menores de dor ( $p = 0,004$ ). Os autores concluíram que a terapia com laser de baixa potência durante a RT foi eficaz no controle e intensidade da mucosite e da dor.

KOULOULIAS et al. (2013), realizaram uma análise descritiva relacionando os termos radiação induzida com mucosite e xerostomia juntamente com as taxas de sobrevida e de controle tumoral para pacientes com câncer de cabeça e pescoço que realizaram RT com as técnicas convencional (2D), 3D e IMRT. Os autores observaram uma tendência melhor da mucosite oral nos pacientes que fizeram IMRT. Além disso, a sobrevida global de 3 anos para o IMRT foi de 89,5% enquanto para o 2-3D foi de 82,7% respectivamente. Os autores concluíram que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço devem ser preferencialmente tratados com técnica IMRT.

### 2.1.2 Xerostomia

A saliva desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase da cavidade bucal. É um dos mais complexos, versáteis e importantes fluídos do corpo, que supre um largo espectro de necessidades fisiológicas. As suas propriedades são essenciais para a proteção da cavidade bucal e do epitélio gastrointestinal. Aproximadamente 90% da saliva é produzida pelas glândulas salivares maiores, sendo o restante produzida pelas glândulas salivares da mucosa bucal (SHIBOSKI et al. 2007).

A xerostomia, também conhecida como "boca seca", é uma condição comum, mas frequentemente associada com a hipofunção da glândula salivar. A xerostomia crônica aumenta significativamente o risco de ocorrência de cárie, desmineralização, sensibilidade dentária, candidíase, dificuldade da fala, deglutição e outras doenças bucais que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes de forma negativa (PLEMONS et al. 2014).

Em 2012 foi realizado um estudo prospectivo em que a severidade da xerostomia e qualidade de vida, foram avaliados em 63 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT. Os pacientes completaram um questionário de xerostomia no início da RT nas 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, e 6<sup>a</sup> semanas após o tratamento, durante um período de 6 meses. Além disso, foi coletada saliva não estimulada. A qualidade de vida piorou significativamente com o aumento do tempo ( $p = 0,0001$ ) e a gravidade da xerostomia aumentou significativamente ( $p = 0,0001$ ). A análise de regressão mostrou que a cada mililitro de diminuição da secreção de saliva, a pontuação do questionário

diminuiu 2,25%. A diminuição da saliva e da xerostomia resultante da RT desempenha um papel importante na piora da qualidade de vida dos pacientes submetidos à RT para câncer de cabeça e pescoço (KAKOEI et al. 2012).

Em relação à prevenção desta complicação, quatro diferentes medidas têm sido descritas na literatura, dentre elas o IMRT, a amifostina, a transposição da glândula submandibular e o uso de sialogogos sistêmicos.

O IMRT é um refinamento da técnica 3D. Ele proporciona distribuição e otimização mais precisa da dose no volume-alvo e apresenta menor dano aos tecidos vizinhos através da modulação do feixe que atinge formato mais próximo ao delineamento do tumor (EISBRUCH et al. 2001). Entretanto, para esta conformação e modulação do feixe, ocorre maior heterogeneidade de dose dentro do volume de tratamento com margens de segurança (*Planning Tumor Volume*, PTV) podendo gerar algumas áreas e pontos quentes (área com dose acima da dose prescrita). A diferença entre o IMRT e o 3D, é que o IMRT utiliza um planejamento inverso, ou seja, a distribuição de dose é estabelecida através de um algoritmo de cálculo do Software que leva em consideração as doses prescritas e os limites de dose (constrains) nos órgãos de risco. Esta técnica tem sido apontada como método preventivo de xerostomia e hipossalivação por conseguir poupar parte das glândulas salivares maiores do campo de irradiação (EISBRUCH et al. 2001; LEE et al. 2002; DIRIX et al. 2010).

LEE et al. (2002) avaliaram 67 pacientes submetidos ao IMRT para tratamento de câncer de nasofaringe, em que a dose no tumor variou entre

65-70 Gy e nas glândulas parótidas contralaterais a dose foi inferior a 30 Gy. A média de seguimento foi de 31 meses. Três meses após o IMRT, 64% dos pacientes referiram xerostomia grau 2. Entretanto, esse percentual foi reduzido para 3% após 24 meses.

No trabalho de KWONG et al. (2004) foi avaliado 33 pacientes com câncer de nasofaringe submetidos ao IMRT. Os autores concluíram que a dose média de radiação para as glândulas parótidas foi 38,8 Gy e o seguimento médio foi de 2 anos. Os autores observaram também que, 1 ano após o IMRT, 60% dos pacientes recuperaram pelo menos 25% de seu fluxo salivar inicial. E depois de 2 anos, esse percentual subiu para 85,7%.

Em relação ao uso de sialogogos sistêmicos de forma preventiva, estudos recentes com cloreto de betanecol utilizado concomitantemente à RT têm mostrado ser capaz de aumentar o fluxo salivar logo após o término do tratamento radioterápico, além de diminuir a queixa subjetiva de boca seca (JHAM et al. 2007; JAGUAR et al. 2010).

O tratamento da xerostomia e a recuperação da função glandular após a RT é um assunto bastante discutido na literatura. Alguns autores citam como fatores relacionados o campo de radiação e dose, a técnica da RT, volume da glândula irradiada, tempo de término do tratamento, idade do paciente e a função glandular antes do tratamento (MÖLLER et al. 2004; JELLEMA et al. 2007). Dentre as terapias são descritas o uso de estimulantes mecânicos/gustatórios, substitutos da saliva ou agentes sistêmicos, como a pilocarpina (ORD e BLANCHAERT 2001; AMERONGEN e VEERMAN 2003; PORTER et al. 2004), porém alguns métodos

alternativos como a acupuntura, também já foram citados como forma de tratamento da xerostomia (JOHNSTONE et al. 2001).

### 2.1.3 Candidíase

A *Candida albicans* é um organismo oportunista com o potencial contínuo para proliferar e causar um espectro de condições clínicas. Alguns estudos avaliaram pacientes com diagnóstico de câncer de boca submetidos à radiação de cabeça e pescoço que desenvolveram candidíase orofaríngea por uma infecção mista de *Candida dubliniensis* e *Candida albicans*. Outras espécies como *Candida tropicalis* e *Candida krusei* também estão associadas a infecções orais (REDDING et al. 2001; SOUTHERN et al. 2008).

São descritas na literatura três formas clínicas principais: a pseudomembranosa, eritematosa (atrófica) e queilite, que podem afetar a língua, a cavidade oral e a comissura labial respectivamente (SCULLY 1994).

É bem conhecido que pacientes irradiados são mais susceptíveis a infecções por *Candida sp.* Este dado foi comprovado em um estudo prospectivo realizado por GROTZ et al. (2003), onde foram avaliados 32 pacientes irradiados com câncer de cabeça e pescoço. Os autores verificaram que a colonização máxima por *Candida sp.* ocorreu 6 meses após a RT, havendo remissão dos valores para abaixo do normal logo após 12 meses do término do tratamento.

Em uma revisão sistemática de 39 publicações inglesas entre os anos de 1989 e 2007, LALLA et al. (2010) verificaram que a RT concomitante com a QT para câncer de cabeça e pescoço apresentaram um risco aumentado de forma significativa para a infecção fúngica oral. A análise revelou que 50% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço estavam colonizados com fungos na cavidade oral antes do início da RT. Durante a RT, a proporção de pacientes com a colonização fúngica aumentou para 74,5%. Curiosamente, este aumento da proporção de pacientes colonizados foi em grande parte mantido no período pós-RT imediata (71,4%).

O estudo realizado por KARBACK et al. (2012) avaliaram a correlação entre a hipossalivação, medida pelas taxas de fluxo de saliva não estimuladas (SFE), e a colonização fúngica na cavidade oral, como também a resistência de *Candida sp.* isolada na terapia antimicrobiana. Um total de 53 pacientes consecutivos tratados com RT foram examinados quanto aos danos de irradiação tardia em tecido duro dentário e nas glândulas salivares. A hipossalivação foi classificada em três severidades: grau I (SFE 0,1-0,25 ml / min.), grau II (SFE  $\leq$ 0.1 ml / min.) e grau III (SFE = 0,0 ml / min.). Os autores concluíram que quanto maior grau de hipossalivação, uma maior colonização por *Candida sp.* é esperada. Além de *Candida albicans*, um número mais elevado de espécies de *Candida não albicans* pode ser verificada na saliva desses pacientes. A suscetibilidade de *Candida albicans* foi menor que as *Candida não- albicans*.

Alguns métodos preventivos como higiene oral, substitutos da saliva e a interrupção do tabaco e do álcool. O tratamento pode ser realizado com miconazol tópico, fluconazol ou nistatina (BEECH et al. 2014).

BELAZI et al. (2004) avaliaram candidíase oral pseudomembranosa e mucosite oral em 39 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT com doses de irradiação de 39-70 Gy. A mucosite induzida por irradiação foi observada em 9/39 pacientes. Somente 3/39 pacientes interromperam a RT devido aos efeitos agudos nas mucosas. Candidíase associada com a mucosite foi diagnosticado em 30/39 pacientes: a etiologia mais comum da infecção foi de *Candida albicans* (n = 23), seguido por *Candida glabrata* (n =3), *Candida krusei* (n =2), *Candida tropicalis* (n =1) e *Candida kefyr* (n =1). Os pacientes com diagnóstico confirmado de candidíase oral pseudomembranosa, foram tratados com fluconazol 200 mg/dia ou itraconazol 200 mg/dia durante 2 semanas. Todos os pacientes responderam ao tratamento com antifúngicos.

A candidíase orofaríngea é um problema comum em pacientes que realizam RT de cabeça e pescoço. Ela pode levar a várias complicações, incluindo queimação, disgeusia, agravamento da mucosite, diminuição da ingestão nutricional e também para a infecção fúngica sistêmica. O diagnóstico de candidíase orofaríngea é importante para prevenir estas complicações e alcançar resultados de tratamento ideal (BENSADOUN et al. 2011).

#### **2.1.4 Disgeusia**

A disgeusia é definida como a diminuição do senso do paladar e pode acometer pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico. A disgeusia começa a partir da 2ª ou 3ª semana de RT e quase todos os pacientes relataram a perda do paladar a uma dose de irradiação de 60 Gy (REDDA e ALLIS 2006). Alguns estudos investigaram os sabores básicos do paladar (doce, salgado, azedo e amargo) em que houve diminuição de pelo menos um dos sabores, influenciando na qualidade de vida dos pacientes (NGUYEN et al. 2012). Esta complicação acomete principalmente pacientes com câncer de língua ou onde o campo de irradiação envolve a língua (RIPAMONTI et al. 1998). Esses autores relataram ainda que pacientes com mucosite e xerostomia apresentaram maiores chances de desenvolverem disgeusia (RIPAMONTI et al. 1998).

Apesar dos mecanismos celulares não serem totalmente compreendidos, sabe-se que os estímulos gustativos são traduzidos por células receptoras dentro das papilas gustativas, sendo estas substituídas regularmente ao longo da vida adulta. Durante o tratamento radioterápico pode haver interrupção momentânea na substituição dessas células fazendo com que os pacientes percam temporariamente o paladar (NGUYEN et al. 2012).

YAMAZAKI et al. (2010) avaliaram as mudanças histopatológicas da estrutura da papila gustativa e da população de células do paladar em camundongos irradiados. A região de cabeça e pescoço do camundongo macho foi exposta a uma única dose de radiação de 15 Gy e a análise

histopatológica da papila circunvalada foi realizada. A análise revelou que as células basais quase desapareceram, mas que houve mudanças nas células gustativas fusiformes no 4º dia após a irradiação. O número de células gustativas havia diminuído no 8º dia e em seguida manteve-se inalterada até o 20º dia, após a irradiação. Estas descobertas sugeriram que a irradiação rompe as células basais, resultando em uma diminuição do número de células do sabor, particularmente nas células gustativas do tipo II, o que pode ser a causa da disfunção do paladar induzida por RT.

Na maioria dos pacientes, o sabor pode ser recuperado de 6 meses a 1 ano após a RT, mas alguns pacientes apresentaram recuperação incompleta mesmo vários anos após o término do tratamento radioterápico (REDDA e ALLIS 2006). Apesar de a disgeusia comprometer o desenvolvimento físico e emocional dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, não há nenhum tratamento eficaz para prevenir ou tratar os sintomas (PORTER et al. 2010).

O sulfato de zinco tem sido relatado para ajudar na recuperação do paladar. Embora o papel específico do zinco no controle do sabor seja desconhecido, ele é considerado um cofactor da fosfatase alcalina, funcionalmente envolvido em vários níveis de organização celular (RIPAMONTI et al. 1998).

### 2.1.5 Cárie de radiação

A cárie de radiação é uma complicação ameaçadora nos pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço. É considerada uma doença única pela sua rápida progressão com elevado potencial de destruição, uma vez que pode levar a perda dentária em curto período de tempo. Sua localização são as superfícies vestibulares do colo do dente, cúspides e região de incisivos (SPECHT 2002; VISSINK et al. 2003; KIELBASSA et al. 2006; WALKER et al. 2011).

É considerada uma doença complexa e multifatorial, predominantemente como um efeito indireto da irradiação. A RT reduz o fluxo salivar fazendo com que ocorram mudanças na microflora oral e na composição da saliva, aumentando assim o risco de desenvolvimento da cárie de radiação. Além disso, a mucosite que ocorre frequentemente nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à RT aumenta o risco de cáries, pois, devido às lesões na cavidade oral, a higiene bucal fica dificultada e os pacientes começam a fazer mais ingestão de alimentos macios, ricos em carboidratos (VISSINK et al. 2003; KIELBASSA et al. 2006; SCHWEYEN et al. 2012).

Para alguns autores, os efeitos da radiação sobre a estrutura do dente enfraquecem o vínculo dentina-esmalte e resultam em fratura de cisalhamento (WALKER et al. 2011). Já para outros autores a cárie de radiação pode apresentar a mesma etiologia das cáries comuns (SILVA et al. 2010).

SILVA et al. (2010) avaliaram as falhas nas restaurações dentárias, a fim de compreender melhor a etiologia dessas restaurações nos dentes irradiados. Foram analisados 15 restaurações de dentes permanentes, extraídos de 11 pacientes que realizaram tratamento de RT. Cada dente foi seccionado para avaliação qualitativa da interface entre as restaurações e a dentina utilizando a microscopia de luz polarizada e microscopia eletrônica de varredura. Foram encontradas forma anatômica desfavorável nas restaurações, cáries residuais e cáries secundárias que afetaram a dentina. Os padrões morfológicos das lesões de cárie foram semelhantes para lesões de dentina convencionais nas zonas superficial e translúcida desmineralizadas. Os autores concluíram que as falhas nas restaurações dentárias afetadas por cárie de radiação podem ter a mesma etiologia das falhas de restauração dentária comum, e o dano radiogênico direto nos dentes não seria essencial para as falhas nas restaurações relacionadas com a cárie de radiação.

Em outro estudo de SILVA et al. (2009) foram avaliados os padrões de desmineralização da cárie nos dentes de pacientes irradiados e estabeleceram os danos radiogênicos direto à dentição na progressão da cárie de radiação. Os dentes dos pacientes que realizaram a RT foram examinados histologicamente pela microscopia de luz polarizada e a estrutura foi examinada pela microscopia eletrônica de varredura. Os autores observaram cárie cervical e incisal e uma coloração marrom difusa na superfície lisa do esmalte. A microscopia de luz polarizada sugeriu que essas áreas eram cáries incipientes. Os autores concluíram que a cárie de

radiação parece apresentar o mesmo padrão morfológico e de desmineralização da cárie comum com a presença de dentina desmineralizada, zona translúcida, dentina reacional e deposição de dentina intratubular.

Apesar dos avanços na tecnologia e implementação de programas de tratamento multidisciplinar para pacientes irradiados, a cavidade oral, ainda representa um desafio para odontologia restauradora, uma vez que altas taxas de cárie são encontradas e a longevidade da restauração é bastante reduzida pela deterioração do material restaurador (HU et al. 2002; McCOMB et al. 2002).

O manejo clínico da cárie de radiação, bem como protocolos pós-restauradores no grupo de pacientes irradiados parece ser baseado principalmente na experiência clínica em vez de em protocolos científicos (SILVA et al. 2009).

A prevenção é fundamental (SCHWEYEN et al. 2012). O uso de flúor reduz drasticamente o risco de deterioração dental (WALKER et al. 2011). Além de técnicas adicionais preventivas de higiene dental tais como, escovação, uso do fio dental e enxaguatório bucal devem ser realizados minuciosamente (BEECH 2014).

#### **2.1.6 Osteorradionecrose**

A ORN é uma doença potencialmente debilitante e uma grave consequência da RT de cabeça e pescoço que não resolve espontaneamente. Embora seja muitas vezes definida como uma área de

exposição óssea que não cicatriza, ela também pode existir sem violar a mucosa oral (LYONS et al. 2014).

Esta complicação pode ocorrer de forma espontânea ou, mais comumente, após algum trauma (normalmente extrações dentárias). Em 95% dos casos está associada à necrose de tecido mole e exposição óssea subsequente. Além disso, estudos demonstram que cerca de 60% dos pacientes queixam-se de dor, que varia desde dor leve, controlada por medicamentos, até condições extremamente dolorosas. Porém, a presença destes sintomas parece não estar relacionada com a extensão do processo. (THORN et al. 2000; JERECZEK-FOSSA e ORECCHIA 2002).

A ORN pode resultar em edema, supuração e fraturas patológicas, que podem ocorrer em 15% dos pacientes, sendo sempre acompanhadas de dor. O diagnóstico é principalmente baseado no quadro clínico do osso crônico exposto. As características radiológicas incluem diminuição da densidade óssea com fraturas, destruição da cortical e perda do trabeculado esponjoso (THORN et al. 2000; JERECZEK-FOSSA e ORECCHIA 2002).

A mandíbula está entre os ossos mais frequentemente acometidos pela radiação. Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço irradiados, a incidência de ORN mandibular tem variado amplamente na literatura de 0,4% a 56%. Embora essa complicação ocorra normalmente nos primeiros 3 anos após a RT, os pacientes permanecem em risco por tempo indeterminado (THORN et al. 2000; JERECZEK-FOSSA e ORECCHIA 2002).

O No estudo de FARIA et al. (2015), foi avaliado retrospectivamente, dose média de irradiação nos dentes incisivos, pré-molares e molares em 50 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram tratados com a técnica 3D. Os pacientes foram divididos em 5 grupos de acordo com a localização do tumor (cavidade oral, orofaringe, borda lateral de língua, nasofaringe e laringe) e os dentes dos pacientes foram divididos em 3 grupos: incisivos, pré-molares e molares. Os grupos foram classificados ainda em lado direito e esquerdo para região de maxila e mandíbula e os dentes foram avaliados em ambos os lados como ipsilateral e contralateral ao tumor primário. Os autores observaram que os dentes do lado ipsilateral ao tumor receberam maiores doses de irradiação, comparado com o lado contralateral ao tumor tanto na maxila quanto na mandíbula. Os dentes pré-molares e molares foram expostos a doses de irradiação mais elevadas comparado com os incisivos, independente da localização do tumor e os tumores localizados na cavidade oral, orofaringe seguido de nasofaringe e língua, foram associados com doses de irradiação maiores tanto nos dentes da região da mandíbula quanto nos dentes da região da maxila, enquanto que nos tumores da laringe foram observadas doses cumulativas reduzidas em todos os dentes da região de maxila e mandíbula.

KOGA et al. (2008) avaliaram retrospectivamente a frequência de ORN associada às exodontias em 2677 prontuários de pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no A.C.Camargo Cancer Center entre 1992 e 2002. Desses pacientes, um total de 405 foram submetidos à exodontias pelo departamento de Estomatologia. Todos os pacientes

realizaram tratamento com RT e receberam dose de irradiação  $\geq 40$  Gy. Os pacientes foram divididos em 3 Grupos relacionando o tempo da exodontia com a RT: Grupo 1- extrações dentárias realizadas antes da RT (n= 363 pacientes); Grupo 2- extrações dentárias realizadas durante a RT (n=5 pacientes); Grupo 3- extrações dentárias realizadas após a RT (n=57 pacientes). No Grupo 1, foram extraídos 1.647 dentes (média: 5,2 dentes/paciente). No Grupo 2, foram extraídos 33 dentes (média: 6,6 cada). Já no Grupo 3, foram extraídos 290 dentes (média de 5,3 cada). Apenas 3 casos de ORN relacionada com exodontias foram observadas: 2 relacionadas com exodontias realizadas antes e uma após a RT. Os autores concluíram que devido o estudo ter apresentado uma baixa prevalência de ORN após a RT, as exodontias podem ser realizadas por dentistas com experiência no tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Existem alguns tipos de tratamento para a ORN como o tratamento cirúrgico, medicamentoso e conservador. Os autores THORN et al. (2000), JERECZEK-FOSSA e ORECCHIA (2002) e OH et al. (2009), preconizam o tratamento cirúrgico incluindo ressecção radical da lesão com reconstrução. Porém alguns estudos têm demonstrado o tratamento medicamentoso à base de uma combinação de pentoxifilina (PTX) e tocoferol. A combinação de PTX e tocoferol reduz a fibrose induzida pela irradiação obtendo assim um bom prognóstico no tratamento da ORN. (DELANIAN e LEFAIX 2002; DELANIAN et al. 2005; DELANIAN et al. 2011).

DELANIAN e LEFAIX (2002) realizaram uma combinação com PTX, tocoferol (Vitamina E) e ácido clodrônico para benefício clínico, com 12

pacientes e observaram que em 6 meses, os pacientes apresentaram uma regressão progressiva da ORN em 50%.

Em outro estudo, ROBARD et al. (2014) avaliaram a eficácia e a segurança do protocolo de PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e ácido clodrônico) para o tratamento de ORN em um estudo retrospectivo com 27 pacientes com idade média de  $65 \pm 12$  anos, que realizaram RT de cabeça e pescoço. Os pacientes que evoluíram com ORN de mandíbula e foram tratados pelo protocolo de PENTOCLO entre janeiro de 2010 e março de 2011. O *endpoint* primário foi à regressão do osso exposto até completa cura. Uma melhora de ulceração da mucosa foi observada em 16/21 pacientes após 3 meses e em 12/17 pacientes após 6 meses com o uso do protocolo de PENTOCLO. A cura foi obtida em 16 pacientes. A cura radiológica foi obtida mais tarde do que a cura clínica com melhora em 9 dos 20 pacientes aos 3 meses. Nenhum paciente interrompeu o tratamento por causa dos efeitos colaterais do medicamento. Os autores concluíram que o protocolo à base de PENTOCLO alcançou regressão clínica e radiológica da ORN com uma redução das indicações para cirurgia de grande porte melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

DELANIAN et al. (2011) avaliaram 54 pacientes com câncer de cabeça e pescoço irradiados que apresentaram ORN e que foram tratados com PENTOCLO oral diariamente em uma dose de 800 mg de PTX, 1.000 UI de tocoferol e 1.600 mg de clodronato, 5 dias por semana alternando com 20 mg de prednisona e 1000 mg de ciprofloxacina 2 dias por semana. A duração do tratamento foi relacionada com a cura consolidada. A exposição

óssea regrediu em um tempo de 9 meses de tratamento, porém 12 pacientes apresentaram efeitos adversos mínimos, como náuseas, astenia, dor de cabeça, vertigem, insônia. A dose da medicação foi reduzida durante 4 semanas. Os autores concluíram que apesar de alguns pacientes terem relatados efeitos adversos, o tratamento com PENTOCLO em longo prazo foi eficaz, seguro e curativo para a ORN.

## **2.2 ESTABILIZADOR BUCAL**

Recentes estudos têm sido descritos mostrando que o uso de estabilizador bucal minimiza a irradiação nos tecidos saudáveis durante o tratamento radioterápico para câncer de cabeça e pescoço (QIN et al. 2007, LIU et al. 2009, GOEL et al. 2010, VERRONE et al. 2013; DEMIAN et al. 2014).

Alguns tipos de estabilizadores bucais foram confeccionados com diferentes materiais dentários, tais como termoplástico, resina autopolimerizável, composto de polivinil siloxano, resina de polimetilmetacrilato (FUJITA et al. 1993; WANG e OLMSTED 1995; BODARD et al. 2009; GOEL et al. 2010). Apesar de haver poucos dados sobre o material ideal para a confecção dos estabilizadores bucais, a resina acrílica tem sido utilizada por ser considerada um material não tóxico, não irritativa para o tecido oral, com custo acessível, de fácil manipulação e higiênica (FUJITA et al. 1993; LIU et al. 2009; VERRONE et al. 2013; DEMIAN et al. 2014). De acordo com BODARD et al. (2009), a produção do

dispositivo é fácil e rápida. Normalmente, apenas duas sessões são necessárias: uma para a impressão do molde superior / inferior e outra para confeccionar e adaptar as placas com resina acrílica. Além disso, os estabilizadores bucais devem ser individualizados e confortáveis de usar (LIU et al. 2009; VERRONE et al. 2013).

De acordo com a literatura levantada, existe apenas um estudo prospectivo que avaliou a eficácia do estabilizador bucal, a fim de minimizar os efeitos clínicos potenciais de irradiação nos tecidos orais (GOEL et al. 2010). Neste estudo, os autores analisaram pacientes com câncer de língua e foram aleatoriamente agrupados em 2 grupos: um grupo de estudo (n = 24), onde os pacientes usaram o dispositivo durante a RT, e um grupo controle (n = 24). Os efeitos secundários da irradiação foram avaliados durante um período de 60 dias a partir do início da RT. O uso do estabilizador bucal durante a RT para o câncer de língua foi significativamente associado com menor ocorrência de MO ( $p < 0,01$ ), xerostomia ( $p = 0,06$ ) e alterações salivares ( $p = 0,039$ ) em comparação com o grupo controle.

Em 2013, VERRONE et al. publicaram um relato de caso de uma paciente de 30 anos de idade, com diagnóstico de carcinoma espinocelular de língua que foi submetida ao tratamento radioterápico com IMRT. Durante o planejamento foi realizado duas Tomografias Computadorizadas (TCs) sendo, uma com o uso do estabilizador bucal e a outra sem o uso do dispositivo. Como resultado, foi observado na Tomografia Computadorizada (TC) de planejamento uma diminuição no histograma dose volume (DVH) na

maxila e nas glândulas parótidas com o uso do dispositivo. A mucosite oral grau 2 ocorreu no 13º dia de RT na região de borda bilateral de língua, mucosa jugal bilateral e mucosa labial inferior. Com este relato, observou-se que o estabilizador bucal parece ser útil em diminuir a dose de radiação nas estruturas saudáveis, especialmente nas estruturas ósseas e nas glândulas salivares durante a RT, minimizando assim os efeitos colaterais como hipossalivação e ORN.

Outro estudo foi publicado recentemente por VERRONE et al. (2014), avaliando o uso do estabilizador bucal na diminuição da dose de irradiação nos tecidos sadios durante a RT com IMRT e a sua relação com a mucosite oral. Foram avaliados retrospectivamente 33 pacientes portadores de tumores de língua e assoalho de boca, divididos em 2 grupos: grupo 1 (com dispositivo, n=19) e grupo 2 (sem dispositivo, n=14). A dose média para a região da maxila foi significativamente menor no grupo 1 (20,9 Gy) do que no grupo 2 (35,8 Gy) ( $p= 0,05$ ). Isso também ocorreu na região da parótida ipsilateral (35,0 Gy no grupo 1 versus 41,8 Gy no grupo 2;  $p= 0,05$ ). Nenhuma diferença foi observada na severidade da mucosite entre os grupos ( $p= 0,82$ ). No entanto, a mucosite grau 3 esteve presente no grupo 1, 4 semanas após o tratamento radioterápico com IMRT, 1 semana após a sua ocorrência no grupo 2. Os autores concluíram que o estabilizador bucal foi eficaz em diminuir doses nas estruturas sadias e retardar o aparecimento da mucosite oral. No entanto, estes autores enfatizam a necessidade de novos estudos prospectivos em outros tumores e outras técnicas de RT para assim, poder determinar a real indicação e benefício deste dispositivo.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a eficácia do estabilizador bucal em reduzir a dose de irradiação nos tecidos saudáveis em pacientes submetidos à RT para câncer de boca e orofaringe.

#### **3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

- 1) Avaliar a dosimetria dos planejamentos radioterápicos com e sem o uso do estabilizador bucal em pacientes com câncer de boca e orofaringe;
- 2) Avaliar a indicação do uso do estabilizador bucal de acordo com a localização dos tumores (diversas topografias) e técnicas de RT (3D e IMRT);
- 3) Verificar a incidência das complicações orais durante o tratamento da RT, assim como sua relação com as diferentes técnicas radioterápicas.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado e revisado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center sob o número de aprovação 1694/12 (Anexo 1).

### **4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes portadores de câncer de boca e orofaringe com indicação de tratamento com RT 3D ou IMRT seja em caráter exclusivo ou associado à QT e/ou cirurgia no A.C.Camargo Cancer Center.

### **4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes que já tenham sido submetidos à irradiação prévia nas regiões de boca e orofaringe e também pacientes que não possuem condições clínicas para a confecção do estabilizador (por exemplo, limitações de abertura de boca).

### **4.3 RECRUTAMENTO DOS PACIENTES**

De janeiro de 2013 a agosto de 2014, um total de 53 pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo, sendo assim orientados

quanto à caracterização do estudo. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento para participar da pesquisa (Anexo 2)

#### **4.4 COLETA DE DADOS**

As variáveis como sexo, idade, raça, localização, estadiamento, tipo de RT, doses de irradiação foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha específica para este estudo (Anexo 3).

#### **4.5 FABRICAÇÃO DO ESTABILIZADOR BUCAL**

Inicialmente, é realizada a moldagem das arcadas dentária superior e inferior com alginato e registro de mordida com cera vermelha nº 7. Os modelos são montados em charneiras para preservar a oclusão. Em seguida, o dispositivo é confeccionado em resina acrílica autopolimerizante. O estabilizador é composto por dois platôs (um na região de maxila e outro na região da mandíbula), ligados a uma haste na região anterior (Figura 1). À distância intermaxilar estabelecida é de aproximadamente 1,5 cm para pacientes dentados e cerca de 2,5 cm para desdentados. Após esta etapa, é acoplado o depressor de língua também feito de resina acrílica autopolimerizante e fixado sobre a haste que liga os 2 platôs (Figura 2). Alguns ajustes são necessários após a prova do dispositivo na boca.



**Figura 1** - Estabilizador bucal em posição evidenciando a abertura e estabilização das arcadas através de um platô de 1,5 cm entre a maxila e a mandíbula.



**Figura 2** - Estabilizador bucal com visão lateral evidenciando o depressor da língua.

#### 4.6 PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO

Todos os pacientes foram submetidos a duas TCs para o planejamento radioterápico, sendo uma COM o estabilizador bucal e a outra SEM o uso do dispositivo, conforme descrito abaixo:

COM dispositivo - o paciente, usando o estabilizador bucal, foi imobilizado por meio de uma máscara termoplástica e em seguida submetido à TC.

SEM dispositivo - o mesmo paciente, sem o estabilizador bucal, foi novamente imobilizado pela máscara termoplástica e submetido a um segundo exame TC.

Em seguida, todas as estruturas anatômicas de interesse (maxila, mandíbula, arcada superior, arcada inferior, palato duro, glândulas parótidas, glândulas submandibulares e PTV) foram delineadas nos cortes das TCs e a dose de radiação foi quantificada pelo Departamento de RT.

## **4.7 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**

Todos os pacientes realizaram RT de maneira padronizada pelo Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center. Este tratamento foi realizado uma vez ao dia, com fração de dose entre 1,8 e 2,0 Gy administrados durante cinco dias da semana a depender do tipo da RT (3D ou IMRT). A dose total tanto no PTV quanto nas estruturas anatômicas de interesse para este estudo estão descritas na sessão de resultados. A RT durou em média seis semanas.

## **4.8 DOSIMETRIA**

Para determinar a dose de RT nas estruturas de interesse, foi utilizado o DVH através da estação de planejamento Eclipse SV Physician Contouring and Review - version 8.6.0, 2008 Varian Medical Systems INC, Palo Alto - CA - United States of American. Todas as estruturas foram delineadas em cortes de TC pelo mesmo pesquisador e, em seguida, através do DVH, a dose foi quantificada em 50% do volume de cada estrutura. Todos esses cálculos foram revisados por um físico-médico.

Na análise dosimétrica, agrupamos as topografias com o objetivo de não anular o efeito da dose de irradiação nas estruturas opostas. Os grupos foram distribuídos da seguinte forma:

- Grupo 1 (cavidade oral parte inferior) - Composto por tumores localizados na língua, assoalho bucal, mandíbula, rebordo alveolar inferior e gengiva inferior.
- Grupo 2 (cavidade oral parte superior) - Composto por tumores localizados no rebordo alveolar superior, mucosa jugal, seio maxilar e palato duro.
- Grupo 3 - Composto por tumores localizados na orofaringe.

Em cada um destes grupos, as TCs de planejamento foram analisadas COM e SEM o uso do dispositivo.

#### **4.9 COMPLICAÇÕES ORAIS**

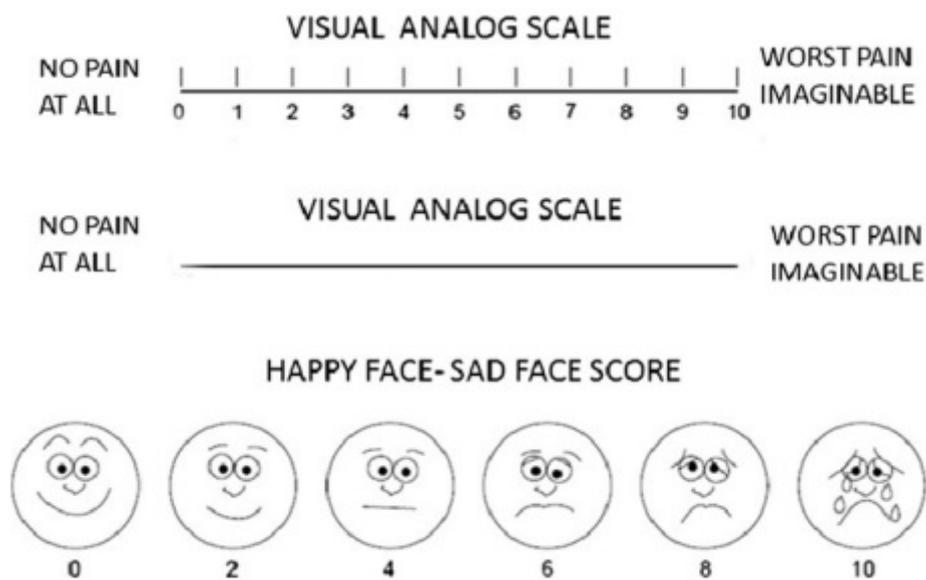
Os efeitos colaterais foram avaliados semanalmente até 3 meses após o término da RT e classificados de acordo com as escalas demonstradas em Quadro 1. Ressalta-se que todos os pacientes utilizaram o estabilizador bucal, por ter sido o planejamento com menor dose de RT nas estruturas saudáveis. Consequentemente, não foi possível comparar os efeitos colaterais. Desta forma, a apresentação foi descritiva.

**Quadro 1 - Legenda das complicações orais.**

SEVERIDADE DAS COMPLICAÇÕES ORAIS						
COMPLICAÇÕES	ESCALA	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
<b>Mucosite</b>	Parulekar et al. (1998)	Nenhuma	Sensibilidade e eritema	Úlcera pode deglutir alimentos sólidos	Úlcera, não pode deglutir dieta sólida	Úlcera extensa, não é possível deglutição
<b>Xerostomia</b>	Adaptado de Eisbruch et al. 2003	Ausente	Discreta secura, sem interferências nos hábitos	Secura em boca, requerendo líquidos para conseguir engolir	Secura em boca, interferência no sono, fala ou outras atividades	-
<b>Candidíase</b>	-	Ausente	Presente	-	-	-
<b>Disgeusia</b>	National Center Institute - NCI (1999)	Normal	Discretamente alterado	Fortemente alterado	Impossibilidade de graduar	-
<b>Disfagia</b>	NCI (1999)	Nenhuma	Consumo de dieta regular	Consumo de dieta pastosa/mole	Uso de sonda	Obstrução completa
<b>Odinofagia</b>	Laborda et al. 2013	Ausente	Leve	Moderada	Intensa	-
<b>Radiodermite</b>	NCI (1999)	Normal	Eritema Leve	Eritema moderado	Descamação úmida	Necrose de pele

#### 4.9.1 Avaliação da Odinofagia

A odinofagia foi avaliada subjetivamente da primeira semana de RT até três meses após o término radioterápico, através de uma escala visual analógica (VAS) em que o escore foi pontuado de 0 a 10, definindo como 0 “sem dor” e 10 “a pior dor possível”. Para uma melhor compreensão dos resultados, o score foi dividido em quatro categorias de acordo com LABORDA et al. (2013): sem dor (0-1), dor leve (2-4), dor moderada (5-7) e dor intensa (8-10).



**Figura 3** - Escala de VAS

#### 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e as medidas de tendência central e de variabilidade para as numéricas ou contínuas. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk.

Para comparar as doses de RT com relação ao tipo de RT IMRT e 3D utilizou-se o teste U de Mann-Whitney. O teste pareado de sinais de Wilcoxon foi adotado para verificar diferenças entre doses de RT com relação ao uso ou não do dispositivo.

Para verificar o comportamento de complicações intensas considerou-se:

- O tempo de seguimento como o período entre as datas de acompanhamento de RT até a última data observada ou a data da última informação.
- Como evento e tempo da ocorrência para cada complicação (xerostomia, mucosite, disgeusia, odinofagia, radiodermite, disfagia, candidíase) considerou-se como evento=1 (complicação severa) o momento da ocorrência de grau 3 ou 4 de cada efeito colateral e no caso de graus 0, 1 ou 2 considerou-se o período do último acompanhamento e evento=0.

A técnica de Kaplan-Meier foi adotada para estimar cada uma das probabilidades livre de ocorrência de complicação severa. A diferença entre

as curvas de Kaplan-Meier de cada complicação foi verificada através do teste de logrank.

O nível de significância de 5% foi adotado para todos os testes estatísticos.

Os Riscos relativos (RR) e seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) foram estimados através do modelo de Regressão de Cox.

O programa STATA versão 7.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas (STATA Corp 2001).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO TOTAL ESTUDADA

Dos 53 pacientes recrutados para este estudo, 36 (68%) eram do sexo masculino e 17 (32%) do feminino. A idade dos pacientes variou de 06 a 85 anos, com média de 57,7 anos (Tabela 1).

Em relação à localização dos tumores, o Grupo 1 (cavidade oral parte inferior) foi o local mais acometido com 29 pacientes (55%), seguido do Grupo 3 (orofaringe) com 15 pacientes (28%) e Grupo 2 (cavidade oral parte superior) com 9 pacientes (17%). A maioria dos pacientes apresentou tumores avançados com estágio clínico III e IV (39 pacientes, 73%) (Tabela 1).

De acordo com o tratamento, para maioria dos pacientes houve associação das modalidades terapêuticas. A RT adjuvante a cirurgia foi o tratamento mais freqüente. A cisplatina a cada 21 dias e cisplatina semanal foram os esquemas quimioterápicos mais utilizados nos pacientes (Tabela 1).

Em relação à técnica radioterápica, 16 (30%) pacientes realizaram a técnica 3D e 37 (70%) a técnica IMRT. A dose total de radiação no tumor variou de 40-70,4 Gy com média de 63 e desvio padrão 5,98 Gy (Tabela 1).

**Tabela 1** - Variáveis clínicas presentes nos 53 pacientes.

Variável	Categoria / Medidas	N / Medidas	%
<b>Sexo</b>	Masculino	36	68
	Feminino	17	32
<b>Idade</b>	N	53	
	Média ± DP	57,7 ± 15,5	
	Variação	6-85	
	Mediana	60	
<b>Localização</b>	Cavidade Inferior	29	55
	Orofaringe	15	28
	Cavidade Superior	9	17
<b>Estadiamento T</b>	T1	5	9
	T2	19	36
	T3	13	25
	T4	16	30
<b>Estadiamento N</b>	N0	29	55
	N1	7	13
	N2	14	26
	N3	2	4
	N4	1	2
<b>Estadiamento M</b>	M0	51	96
	M1	2	4
<b>Estadiamento clínico</b>	I	3	6
	II	11	21
	III	15	28
	IV	24	45
<b>Tratamento</b>	Cir + RT	21	40
	RT + QT	12	22
	Cir + RT +QT	17	32
	RT exclusiva	3	6
<b>Esquemas de Quimioterapia</b>	Não fez quimioterapia	25	47
	Cisplatina 21/21 dias	9	17
	Cisplatina semanal	9	17
	Cetuximab	5	9
	5FU + Carboplatina	1	2
	Carboplatina	4	8
<b>Tipo RT</b>	3D	16	30
	IMRT	37	70
<b>Dose Total no Tumor (Gy)</b>	≤ 60 Gy	3	6
	De 60 a 70 Gy	48	90
	> 70 Gy	2	4

**Legendas:** RT= Radioterapia; DP= Desvio Padrão; Gy= Gray; Cir= Cirurgia; RT= Radioterapia; QT= Quimioterapia; 5FU= 5-fluoracil; 3D= Radioterapia conformada tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade modulada do feixe.

## **5.2 COMPARAÇÃO ENTRE A DOSE DE RT NAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS DELINEADAS COM E SEM O ESTABILIZADOR BUCAL NOS 3 GRUPOS**

### **5.2.1 Grupo 1 (Tumores Localizados na Cavidade Inferior)**

Na análise dosimétrica das estruturas anatômicas delineadas, observou-se que o planejamento radioterápico dos pacientes do Grupo 1 COM o estabilizador apresentou menor dose de irradiação na arcada superior quando comparado com o planejamento dos pacientes SEM o uso do estabilizador (18,0 Gy COM dispositivo versus 23,4 Gy SEM dispositivo,  $p= 0,003$ ). Isso também ocorreu em outras estruturas como no palato duro (17,8 Gy COM versus 21,6 Gy SEM dispositivo,  $p=0,041$ ), na parótida contralateral (26,8 Gy COM versus 29,5 Gy SEM dispositivo,  $p= 0,017$ ) e na parótida ipsilateral (42,4 Gy COM dispositivo versus 43,6 Gy SEM dispositivo,  $p= 0,032$ ). Nas demais estruturas delineadas, não houve diferença estatística entre os planejamentos COM e SEM o uso do dispositivo (Tabela 2).

**Tabela 2** - Comparação entre a dose média de RT nas estruturas sadias delineadas nas TCs de planejamento no Grupo 1, COM e SEM o dispositivo.

Grupos	Estruturas	COM dispositivo	SEM dispositivo	p*
		Dose Média de RT / Mediana	Dose Média de RT / Mediana	
<b>Grupo 1 (Cavidade Inferior)</b>	Arcada Superior	18,0 / 16,8	23,4 / 22,6	<b>0,003</b>
	Maxila	8,6 / 3,3	9,5 / 3,7	0,250
	Palato Duro	17,8 / 12,9	21,6 / 17,6	<b>0,041</b>
	Parótida Contralateral	26,8 / 22,8	29,5 / 26,2	<b>0,017</b>
	Parótida Ipsilateral	42,4 / 43,9	43,6 / 45,5	<b>0,032</b>
	Mandíbula	52,3 / 55,2	50,6 / 49,2	0,103
	Submandibular Contralateral	44,4 / 55,1	44,1 / 53,3	0,334
	Submandibular Ipsilateral	22,2 / 22,2	21,2 / 21,2	NA
	PTV	65,1 / 63,8	64,8 / 63,8	0,147

**Legenda:** RT= Radioterapia; PTV= região tumoral; NA= não avaliável estatisticamente; p-valor obtido pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon.

### 5.2.2 Grupo 2 (Tumores Localizados na Cavidade Superior)

No Grupo 2, observou-se que o planejamento de TC dos pacientes COM estabilizador bucal apresentou menor dose de irradiação na arcada inferior quando comparado com os planejamentos dos pacientes SEM o dispositivo (35,5 Gy COM versus 47,4 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,021$ ). Essa diferença de dose também foi detectada na parótida contralateral (25,6 Gy COM o dispositivo versus 26,8 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,043$ ) e na região da glândula submandibular ipsilateral (32,6 Gy COM versus 34,3 Gy SEM dispositivo,  $p= 0,043$ ). Nas demais estruturas delineadas, não houve

diferença estatística entre os planejamentos COM e SEM o uso do dispositivo (Tabela 3).

**Tabela 3** - Comparação entre a dose média de RT nas estruturas sadias delineadas nas TCs de planejamento no Grupo 2, COM e SEM o dispositivo.

Grupos	Estruturas	COM dispositivo	SEM dispositivo	p*
		Dose Média de RT/ Mediana	Dose Média de RT/ Mediana	
<b>Grupo 2 (Cavidade Superior)</b>	Maxila	45,0 / 52,9	46,6 / 56,9	0,260
	Palato Duro	55,2 / 59,1	56,5 / 56,9	0,735
	Parótida Contralateral	25,6 / 15,7	26,8 / 17,1	<b>0,043</b>
	Parótida Ipsilateral	41,8 / 53,2	42,9 / 52,5	0,235
	Mandíbula	36,7 / 50,8	42,0 / 51,9	0,213
	Arcada Inferior	35,5 / 29,9	47,4 / 51,6	<b>0,021</b>
	Submandibular Contralateral	26,3 / 13,4	26,3 / 13,4	0,441
	Submandibular Ipsilateral	32,6 / 53,5	34,3 / 53,9	<b>0,043</b>
	PTV	65,0 / 63,6	65,4 / 63,1	0,953

**Legenda:** RT= Radioterapia; PTV= região tumoral; p-valor obtido pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon.

### 5.2.3 Grupo 3 (Tumores Localizados na Orofaringe)

No Grupo 3, notou-se que o planejamento de TC dos pacientes COM o estabilizador apresentou menor dose de irradiação nas estruturas sadias do palato duro (28,8 Gy COM dispositivo versus 36,0 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,020$ ), na maxila (14,4 Gy COM o uso do dispositivo versus 16,8 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,041$ ), na parótida contralateral (27,5 Gy COM dispositivo versus 29,7 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,002$ ) e na mandíbula (51,7 Gy COM o uso do dispositivo versus 49,6 Gy SEM o dispositivo,  $p=$

0,033). Nas demais estruturas delineadas, não houve diferença estatística entre os planejamentos COM e SEM o uso do dispositivo (Tabela 4).

**Tabela 4** - Comparação entre a dose média de RT nas estruturas sadias delineadas nas TCs de planejamento no Grupo 3, COM e SEM o dispositivo.

Grupos	Estruturas	COM dispositivo	SEM dispositivo	p*
		Dose Média de RT/ Mediana	Dose Média de RT/ Mediana	
<b>Grupo 3 (Orofaringe)</b>	Arcada Superior	22,9 / 24,6	24,1 / 24,7	0,182
	Maxila	14,4 / 9,6	16,8 / 11,8	<b>0,041</b>
	Palato Duro	28,8 / 19,5	36,0 / 27,5	<b>0,020</b>
	Parótida Contralateral	27,5 / 22,4	29,7 / 24,0	<b>0,002</b>
	Parótida Ipsilateral	43,2 / 49,4	43,1 / 50,3	0,778
	Mandíbula	51,7 / 53,5	49,6 / 49,4	<b>0,033</b>
	Arcada Inferior	35,7 / 38,3	33,7 / 33,8	0,279
	Submandibular Contralateral	62,8 / 64,6	62,7 / 66,4	0,177
	Submandibular Ipsilateral	69,4 / 71,8	70,0 / 71,0	0,424
	PTV	70,7 / 73,1	68,2 / 73,1	0,570

**Legenda:** RT= Radioterapia; PTV= região tumoral; p-valor obtido pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon.

### **5.3 COMPARAÇÃO ENTRE A DOSE DE RT NAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS DELINEADAS E O TIPO DE RT COM E SEM O ESTABILIZADOR BUCAL NOS 3 GRUPOS**

#### **5.3.1 Grupo 1 (Tumores Localizados na Cavidade Inferior)**

Não foi observada diferença estatisticamente significativa no planejamento radioterápico dos pacientes COM versus SEM dispositivo na técnica 3D. Entretanto, na técnica IMRT, o planejamento dos pacientes COM o dispositivo mostrou menor dose de irradiação na arcada superior quando comparado com o planejamento SEM a utilização do dispositivo (21,6 Gy COM dispositivo versus 25,22 Gy SEM dispositivo,  $p^4= 0,011$ ). Esta diferença também foi observada na estrutura da parótida ipsilateral (37,9 Gy COM dispositivo versus 40,0 Gy SEM dispositivo,  $p^4= 0,011$ ), na parótida contralateral (19,8 Gy COM dispositivo versus 21,1 Gy SEM dispositivo,  $p^4= 0,025$ ) e no PTV (64,9 Gy COM dispositivo versus 64,4 Gy SEM dispositivo,  $p^4= 0,011$ ) (Tabela 5).

Ao analisar os planejamentos COM dispositivo e a dose média de radiação nas estruturas em relação as técnica (3D versus IMRT), notou-se uma menor dose de irradiação na arcada superior (21,6 Gy na técnica IMRT versus 6,45 Gy na técnica 3D,  $p^1= 0,047$ ), na região da mandíbula (48,5 Gy na técnica IMRT versus 62,3 Gy na técnica 3D,  $p^1= 0,002$ ), na parótida contralateral (19,8 Gy na técnica IMRT versus 44,9 Gy na técnica 3D,  $p^1= 0,002$ ) e na parótida ipsilateral (37,9 Gy na técnica IMRT versus 55,4 Gy na técnica 3D,  $p^1= 0,017$ ) (Tabela 5).

Ao avaliar os planejamentos SEM dispositivo e a dose média de irradiação nas estruturas em relação às técnicas (3D versus IMRT) também observou-se uma menor dose de irradiação na técnica IMRT na região de mandíbula (46,5 Gy na técnica IMRT versus 61,4 Gy na técnica 3D,  $p^2=0,005$ ), na parótida contralateral (21,1 Gy na técnica IMRT versus 51,3 Gy na técnica 3D,  $p^2<0,001$ ), na parótida ipsilateral (40,0 Gy na técnica IMRT versus 55,4 Gy na técnica 3D,  $p^2=0,033$ ) e no PTV (64,4 Gy na técnica IMRT versus 65,9 Gy na técnica 3D,  $p^2=0,028$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Dose média de irradiação nas estruturas anatômicas delineadas utilizando o planejamento 3D versus IMRT nos pacientes do Grupo 1.

Estruturas	RT	COM dispositivo		SEM dispositivo			
		Dose Média (DP) / Mediana	p <sup>1</sup>	Dose Média (DP) / Mediana	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
Arcada Superior	3D	6,4 (2,6) / 7,2	<b>0,047</b>	17,7 (14,2) / 13,6	0,409	0,080	<b>0,011</b>
	IMRT	21,6 (15,3) / 20,8		25,2 (17,2) / 24,7			
Maxila	3D	4,3 (2,9) / 3,1	0,647	7,1 (6,8) / 3,4	0,839	0,208	0,538
	IMRT	10,3 (13,9) / 4,1		10,4 (13,7) / 4,1			
Palato Duro	3D	16,2 (21,4) / 4,5	0,446	21,7 (24,6) / 5,7	0,476	0,161	0,070
	IMRT	18,3 (15,1) / 16,1		21,4 (13,5) / 18,4			
Mandíbula	3D	62,3 (10,1) / 65,4	<b>0,002</b>	61,4 (10,0) / 64,4	<b>0,005</b>	0,161	0,217
	IMRT	48,5 (11,9) / 52,3		46,5 (10,2) / 47,1			
Parótida Contralateral	3D	44,9 (18,1) / 52,4	<b>0,002</b>	51,3 (4,8) / 52,9	<b>&lt; 0,001</b>	0,362	<b>0,025</b>
	IMRT	19,8 (8,5) / 20,3		21,1 (8,8) / 21,9			
Parótida Ipsilateral	3D	55,4 (8,9) / 54,8	<b>0,017</b>	55,4 (9,1) / 54,6	<b>0,033</b>	0,600	<b>0,011</b>
	IMRT	37,9 (15,5) / 35,1		40,0 (14,5) / 35,9			
Submandibular Contralateral	3D	52,6 (16,6) / 52,5	0,230	53,3 (16,2) / 52,7	0,161	0,144	0,088
	IMRT	42,1 (20,3) / 55,1		44,5 (19,4) / 53,3			
Submandibular Ipsilateral	3D	41,4	NA	42,3	NA	NA	NA
	IMRT	1,0		2,0			
PTV	3D	65,4 (10,2) / 69,5	0,064	65,9 (10,2) / 69,8	<b>0,028</b>	0,093	<b>0,011</b>
	IMRT	64,9(3,2) / 63,2		64,4 (3,2) / 62,9			

**Legenda:** RT= radioterapia; DP= Desvio padrão; 3D= Radioterapia conformada tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade modulada do feixe; PTV= região tumoral; p<sup>1</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-3D e COM dispositivo IMRT; p<sup>2</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação SEM dispositivo-3D e SEM dispositivo IMRT; p<sup>3</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-3D e SEM dispositivo-3D; p<sup>4</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-IMRT e SEM dispositivo- IMRT; p-valor: p1 e p2 pelo teste U de Mann-Whitney; p3 e p4 pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon; NA: Não avaliável estatisticamente.

### 5.3.2 Grupo 2 (Tumores Localizados na Cavidade Superior)

Neste grupo, não foi observada diferença estatística significativa em nenhuma estrutura anatômica ao comparar o planejamento radioterápico COM e SEM o uso do dispositivo em relação à dose de irradiação e a técnica (3D versus IMRT) (Tabela 6).

**Tabela 6** - Dose média de irradiação nas estruturas anatômicas delineadas utilizando o planejamento 3D versus IMRT nos pacientes do Grupo 2.

Estruturas	RT	COM dispositivo		SEM dispositivo			
		Dose Média (DP) / Mediana	p <sup>1</sup>	Dose Média (DP) / Mediana	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
Maxila	3D	43,9 (23,8) / 59,7	0,462	47,8 (23,6) / 57,5	0,462	0,893	0,068
	IMRT	46,4 (12,8) / 49,4		45,1 (13,7) / 48,4			
Palato Duro	3D	61,5 (13,0) / 64,5	0,157	62,1 (11,8) / 64,3	0,157	0,999	0,715
	IMRT	50,4 (12,9) / 50,7		52,3 (9,5) / 50,7			
Arcada Inferior	3D	41,1 (23,7) / 56,1	0,327	51,3 (18,9) / 58,2	0,142	0,138	0,068
	IMRT	28,5 (18,5) / 28,6		42,4 (9,5) / 44,1			
Mandíbula	3D	46,3 (16,8) / 51,0	0,221	50,3 (9,0) / 53,1	0,142	0,225	0,465
	IMRT	24,8 (23,6) / 19,3		31,6 (17,1) / 24,3			
Parótida Contralateral	3D	33,9 (25,5) / 51,1	0,327	34,3 (25,1) / 51,5	0,327	0,584	0,068
	IMRT	15,2 (9,7) / 12,7		17,4 (12,6) / 13,6			
Parótida Ipsilateral	3D	51,7 (22,9) / 57,3	0,221	51,7 (22,5) / 56,7	0,327	0,999	0,144
	IMRT	29,4 (18,4) / 23,9		32,0 (18,6) / 27,0			
Submandibular Contralateral	3D	32,7 (28,8) / 53,5	0,462	32,8 (28,6) / 53,6	0,806	0,345	0,715
	IMRT	18,2 (27,4) / 7,1		18,3 (26,6) / 7,4			
Submandibular Ipsilateral	3D	41,6 (27,1) / 54,0	0,479	42,5 (27,2) / 54,0	0,479	0,273	0,109
	IMRT	20,4 (34,1) / 0,95		23,2 (37,8) / 1,5			
PTV	3D	65,7 (4,9) / 63,6	0,806	65,8 (4,7) / 64,3	0,806	0,893	0,999
	IMRT	64,2 (2,0) / 63,5		64,9 (5,6) / 62,7			

**Legenda:** RT= radioterapia; DP= Desvio padrão; 3D= Radioterapia conformada tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade modulada do feixe; PTV= região tumoral; p<sup>1</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-3D e COM dispositivo IMRT; p<sup>2</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação SEM dispositivo-3D e SEM dispositivo IMRT; p<sup>3</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-3D e SEM dispositivo-3D; p<sup>4</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-IMRT e SEM dispositivo- IMRT; p-valor: p1 e p2 pelo teste U de Mann-Whitney; p3 e p4 pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon.

### 5.3.3 Grupo 3 (Tumores Localizados na Orofaringe)

No Grupo 3 (tumores localizados na orofaringe), quando foi analisado o planejamento radioterápico dos pacientes COM versus SEM dispositivo na técnica 3D não foi observado diferença estatisticamente significativa. Entretanto, na técnica IMRT, notou-se uma menor dose de irradiação na região da parótida contralateral (21,7 Gy COM dispositivo versus 24,2 Gy SEM dispositivo,  $p^4=0,005$ ) e na mandíbula (49,8 Gy COM dispositivo versus 46,0 Gy SEM dispositivo,  $p^4= 0,005$ ) (Tabela 7).

Ao analisar os planejamentos COM dispositivo e a dose média de irradiação nas estruturas em relação as técnica (3D versus IMRT), observou-se uma menor dose de irradiação na região de parótida contralateral na técnica IMRT (62,0 Gy na técnica 3D versus 21,7 Gy na técnica IMRT,  $p^1=0,02$ ) (Tabela 7).

Ao avaliar os planejamentos SEM dispositivo e a dose média de irradiação nas estruturas em relação as técnica (3D versus IMRT), também se observou uma menor dose de irradiação na técnica IMRT na região de palato duro (66,5 Gy- 3D versus 28,4 Gy-IMRT,  $p^2= 0,009$ ) e na parótida contralateral (62,4 Gy-3D versus 24,2 Gy- IMRT,  $p^2= 0,028$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7** - Dose média de irradiação nas estruturas anatômicas delineadas utilizando o planejamento 3D versus IMRT nos pacientes do Grupo 3.

Estruturas	RT	COM dispositivo		SEM dispositivo			
		Dose Média (DP) / Mediana	p <sup>1</sup>	Dose Média (DP) / Mediana	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
Arcada Superior	3D	2,2	NA	2,3	NA	NA	0,182
	IMRT	24,8 (7,3) / 26,0		26,0 (8,0) / 25,0			
Maxila	3D	27,1 (25,6) / 22,2	0,470	34,2 (27,5) / 39,4	0,312	0,109	0,158
	IMRT	11,2 (8,0) / 9,0		12,5 (7,6) / 11,7			
Palato Duro	3D	52,4 (34,2) / 71,4	0,386	66,5 (11,6) / 73,0	<b>0,009</b>	0,109	0,060
	IMRT	22,9 (10,4) / 19,4		28,4 (13,0) / 25,5			
Arcada Inferior	3D	1,9	NA	14,1	NA	NA	0,084
	IMRT	38,5 (5,5) / 38,4		35,3 (5,9) / 34,5			
Mandíbula	3D	59,3 (21,5) / 69,6	0,312	64,1 (13,3) / 69,8	0,083	0,414	<b>0,005</b>
	IMRT	49,8 (9,9) / 53,0		46,0 (9,3) / 47,4			
Parótida Contralateral	3D	62,0 (16,6) / 62,1	<b>0,028</b>	62,4 (16,7) / 62,5	<b>0,028</b>	0,180	<b>0,005</b>
	IMRT	21,7 (3,7) / 21,5		24,2 (5,2) / 23,2			
Parótida Ipsilateral	3D	61,9 (16,3) / 62,0	0,201	61,7 (14,7) / 61,7	0,201	0,655	0,695
	IMRT	40,1 (16,1) / 43,9		40,0 (14,9) / 44,8			
Submandibular Contralateral	3D	64,9 (17,1) / 64,9	0,855	65,7 (18,6) / 65,7	0,715	0,655	0,195
	IMRT	62,5 (13,0) / 64,6		62,2 (13,2) / 66,4			
Submandibular Ipsilateral	3D	65,3 (17,6) / 65,4	0,999	65,4 (17,3) / 65,4	0,999	0,655	0,441
	IMRT	70,3 (3,6) / 71,8		71,0 (3,8) / 71,0			
PTV	3D	67,4 (12,5) / 73,9	0,470	54,9 (34,3) / 74,1	0,564	0,285	0,937
	IMRT	71,5 (4,2) / 73,1		71,5 (4,3) / 73,1			

**Legenda:** RT= radioterapia; DP= Desvio padrão; 3D= Radioterapia conformada tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade modulada do feixe; PTV= região tumoral; p<sup>1</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-3D e COM dispositivo IMRT; p<sup>2</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação SEM dispositivo-3D e SEM dispositivo IMRT; p<sup>3</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-3D e SEM dispositivo-3D; p<sup>4</sup>= Comparação em relação à dose média de irradiação COM dispositivo-IMRT e SEM dispositivo- IMRT; p-valor: p1 e p2 pelo teste U de Mann-Whitney; p3 e p4 pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon; NA: Não avaliável estatisticamente.

## **6 ANÁLISE CLÍNICA**

A análise das complicações orais até o término da RT foi realizada em 49 dos 53 pacientes recrutados para o estudo, pois um paciente abandonou o estudo por motivos pessoais na segunda semana, um foi a óbito, um terminou o tratamento na terceira semana de RT e o outro interrompeu a RT devido à metástase.

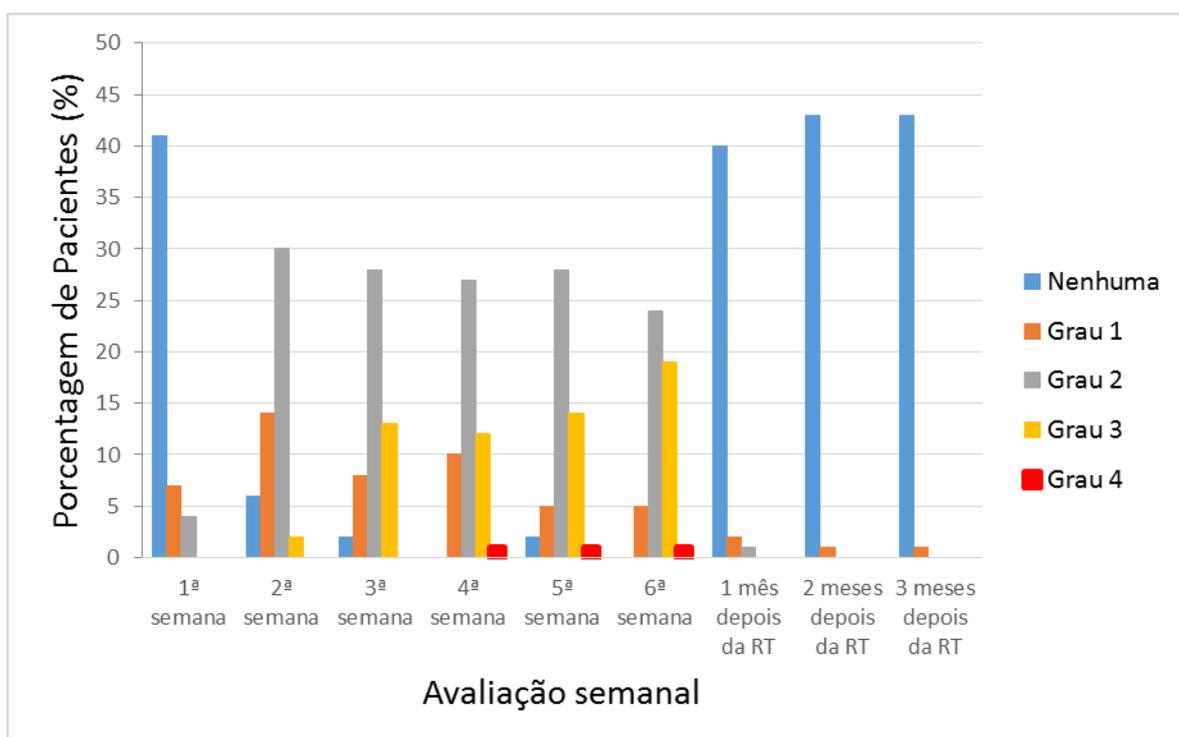
Em relação à avaliação após 1, 2 e 3 meses após o término da RT, foram avaliados 44/49 pacientes, pois um paciente abandonou o estudo por motivos pessoais na segunda semana de acompanhamento clínico, quatro foram a óbito, três voltaram para a cidade de origem e o outro interrompeu a RT devido à metástase.

### **6.1 AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL**

Dos 49 pacientes avaliados semanalmente, todos evoluíram com algum grau de mucosite até o término da RT: 5 pacientes (10,0%) apresentaram mucosite grau 1, 24 (49,0%) grau 2, 19 (39,0%) grau 3 e 1 (2,0%) grau 4. Após 3 meses do término da RT, nenhum paciente apresentou mucosite.

Desde a primeira semana da RT, já foi observado aparecimento de mucosite oral, sendo o grau 1 o mais frequente. Ao longo das semanas, verificou-se um aumento progressivo da severidade da mucosite, sendo na

6ª semana notado o pior pico desta complicação (mucosite grau  $\geq 3$ ). Após 1 mês do término do tratamento, a maioria dos pacientes já apresentaram resolução completa das ulcerações (Figura 4).



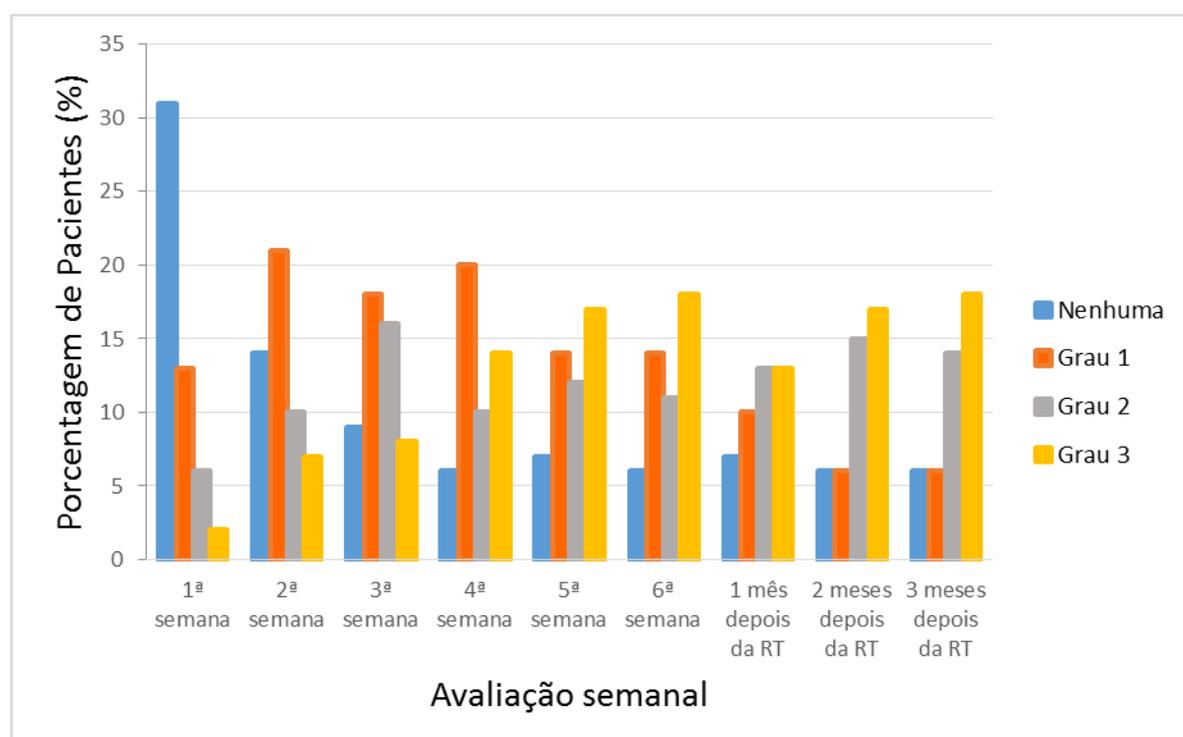
**Figura 4** - Evolução semanal da mucosite oral no decorrer da RT.

Com relação à localização das ulcerações orais, foi observado, no Grupo 1 (cavidade oral inferior), presença de lesões apenas em assoalho, língua e lábio inferior, não acometendo a região da mucosa oral superior. Nos tumores localizados na cavidade oral superior (Grupo 2) e orofaringe (Grupo 3), não foi possível observar esta correlação.

## 6.2 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

Em relação à xerostomia, foi observado na última semana da RT que 14 (29,0%) pacientes referiram xerostomia grau 1, 11 (22,0%) grau 2 e 18 (37%) grau 3. Após 3 meses do término do tratamento, observou-se um aumento de xerostomia grau 2 (14 pacientes, 32%) e persistência do grau 3 (18 pacientes, 40%).

Ao analisar a xerostomia semanalmente, observou-se que desde a primeira semana do tratamento, os pacientes já relataram algum grau de xerostomia, sendo o grau 1 o mais frequente (25% dos pacientes). Ao longo das avaliações, notou-se um aumento progressivo da severidade da xerostomia. Após 1 mês da RT, 30% dos pacientes relataram xerostomia grau 3 e após 3 meses, esta porcentagem aumentou para 40% (Figura 5).



**Figura 5** - Evolução semanal da xerostomia severa no decorrer da RT.

### **6.3 AVALIAÇÃO DA CANDIDÍASE**

Até o término do tratamento, a maioria dos pacientes (89,0%) não apresentaram infecção fúngica, sendo manifestada em apenas 5 pacientes (11,0%). Esta complicação também não foi observada após 3 meses do término da RT.

### **6.4 AVALIAÇÃO DA DISGEUSIA**

A disgeusia grau 1 esteve presente em 7(14%) pacientes, o grau 2 em 27(55%) e o grau 3 em 13 (27%). Com 1 mês de RT, 23 (54%) dos pacientes relataram disgeusia grau 1, 1 (2%) grau 2 e 6 (14%) grau 3. Após 3 meses da RT, a maioria dos pacientes (66%) não relataram disgeusia.

### **6.5 AVALIAÇÃO DA DISFAGIA**

Na última semana de RT, 18 (37%) dos pacientes não relataram disfagia, 6 (12%) relataram disfagia grau 1, 12 (24%) grau 2 e 13 (27%) grau 3. Após 3 meses de tratamento radioterápico, dos 44 pacientes, 32 (73%) não relataram disfagia e apenas 3 (7%) pacientes referiram disfagia grau 3.

## **6.6 AVALIAÇÃO DA ODINOFAGIA**

Em relação à odinofagia, foi observado na última semana de tratamento que 9 (18%) pacientes referiram odinofagia grau 1, 17 (35%) grau 2 e 11 (22%) grau 3. Após 3 meses de RT, notou-se uma diminuição desta complicação, sendo referida em apenas 1 (3%) paciente odinofagia grau 1 e em 3 (7%) pacientes grau 2.

## **6.7 AVALIAÇÃO DA RADIODERMITE**

Dos 49 pacientes que realizaram o acompanhamento clínico na última semana de RT, 31 (63%) apresentaram radiodermite grau 1, 15 (31%) grau 2 e 2 (4%) grau 3. Após 3 meses de tratamento, 43 (98%) pacientes não apresentaram radiodermite e apenas 1 (2%) paciente apresentou radiodermite grau 1.

Em relação cárie de radiação e osteorradionecrose, nenhum paciente apresentou estas complicações durante o período estudado.

## **7 PROBABILIDADE PARA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES ORAIS EM RELAÇÃO ÀS TÉCNICAS DE RT**

Para analisar a probabilidade de ocorrência das complicações orais e as técnicas de RT (3D versus IMRT), foi avaliado o maior grau de cada complicação durante e após 3 meses do término da RT utilizando o método de Kaplan-Méier.

Em relação à mucosite, xerostomia, radiodermite, candidíase e odinofagia não foram encontradas diferenças significativas nos pacientes que realizaram a RT com a técnica 3D versus IMRT. Foi verificada diferença significativa em relação à ocorrência de disgeusia e disfagia severa em relação à técnica de RT.

Ao analisar os dados de disgeusia severa, notou-se que a probabilidade livre de ocorrência desta complicação na técnica IMRT foi de 80% tanto na última semana de RT quanto após 3 meses da RT comparado com 47,5% e 38%, respectivamente na técnica 3D ( $p=0,007$ ) (Tabela 8).

Avaliando a disfagia, a probabilidade livre de ocorrência desta complicação nos pacientes que fizeram a técnica IMRT foi de 80% comparado com 56% na técnica 3D na última semana de RT (Tabela 8) e 74% comparado com 40% após 3 meses do tratamento ( $p=0,016$ ) (Tabela 8).

## **8 RISCO RELATIVO PARA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES ORAIS EM RELAÇÃO ÀS TÉCNICAS DE RT**

Utilizando o modelo de Regressão de Cox, observou que os pacientes que fizeram a técnica 3D apresentam 3,5 vezes mais chance de desenvolver disgeusia, comparado com os pacientes que fizeram IMRT (RR: 3,47; 95% IC: 1,3-9,4) (Tabela 8).

Em relação à disfagia, foi observado que os pacientes que realizaram tratamento com a técnica 3D apresentam 3 vezes mais chance de desenvolver esta complicação comparado com os pacientes que realizaram IMRT (RR: 2,97; 95% IC: 1,1-7,7) (Tabela 8).

**Tabela 8** - Probabilidade para ocorrência de complicações severas obtidas pela técnica de Kaplan-Meier e RR com respectivos intervalos de confiança de 95% estimados pelo modelo de Regressão de Cox.

Complicação	RT	Probabilidade (%)		P*	RR	(IC 95%)
		6ª semana	3 meses			
Mucosite	Total	49,0	47,0	0,672	1,17 1,00	(0,5-2,6) (referencia)
	3D	50,0	43,3			
	IMRT	48,6	48,6			
Xerostomia	Total	52,5	27,2	0,488	1,28 1,00	(0,6-2,6) (referência)
	3D	50,0	24,7			
	IMRT	59,7	28,5			
Candidíase	Total	66,7	60,2	0,100	2,03 1,00	(0,8-4,9) (referência)
	3D	55,9	39,9			
	IMRT	71,6	68,6			
Disgeusia	Total	70,4	68,1	<b>0,007</b>	3,47 1,00	(1,3-9,4) (referência)
	3D	47,5	38,0			
	IMRT	80,3	80,3			
Disfagia	Total	72,7	63,9	<b>0,016</b>	2,97 1,00	(1,1-7,7) (referência)
	3D	55,9	40,8			
	IMRT	80,2	74,1			
Odinofagia	Total	62,2	53,6	0,081	2,00 1,00	(0,9-4,6) (referência)
	3D	40,3	30,2			
	IMRT	71,5	62,6			
Radiodermite	Total	96,1	94,1	0,181	4,43 1,00	(0,4-48,8) (referência)
	3D	93,7	87,5			
	IMRT	97,1	97,1			

p-valor obtido pelo teste de logrank; RR = Risco relativo; IC= Intervalo de confiança; RT= radioterapia; 3D= Radioterapia conformada tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade modulada do feixe;

## 9 DISCUSSÃO

De uma forma geral, os estudos visam promover, cada vez mais, melhora na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Para isto, é de grande relevância o estabelecimento de métodos preventivos. O estabilizador bucal durante a RT em região de cabeça e pescoço tem sido indicado para reduzir dose de irradiação nos tecidos saudáveis adjacentes ao tumor e possivelmente minimizar efeitos adversos, tais como xerostomia, mucosite, alterações salivares e osteorradição necrose (FUJITA et al. 1993; WANG e OLMSTED 1995; YUASA et al. 2000; QIN et al. 2007; BODARD et al. 2009; LIU et al. 2009; GOEL et al. 2010; VERRONE et al. 2013). Contudo, há escassez de estudos avaliando a utilização do estabilizador bucal nas diversas topografias da região de cabeça e pescoço, assim como correlacionando sua aplicação em relação às técnicas de RT. Sendo assim, o presente estudo objetivou-se a avaliar a eficácia do estabilizador bucal em pacientes com câncer de boca e orofaringe.

Alguns autores indicaram o uso do estabilizador bucal apenas durante a RT para tratamento de câncer de língua (FUJITA et al. 1993; WANG e OLMSTED 1995; YUASA et al. 2000; BODARD et al. 2009; GOEL et al. 2010); enquanto outros estudos mostraram que o dispositivo tem benefício em tumores de nasofaringe (QIN et al. 2007; LIU et al. 2009). VERRONE et al. (2014) mostraram o benefício tanto para tumores de língua quanto tumores em assoalho de boca. De acordo com os resultados do presente

estudo, houve menor dose de irradiação nas estruturas sadias contralaterais aos tumores localizados na parte inferior da cavidade oral (língua, assoalho, mandíbula, rebordo alveolar inferior e gengiva inferior), cavidade oral parte superior (rebordo alveolar superior, mucosa jugal, seio maxilar e palato duro) e orofaringe. Conseqüentemente, este dispositivo deve ser indicado para todos os tumores localizados na boca.

Em relação à dosimetria, poucos estudos avaliaram a distribuição de dose nos tecidos saudáveis com o uso do dispositivo (VERRONE et al. 2013 e VERRONE et al. 2014). No estudo conduzido por VERRONE et al. (2014) foram avaliados retrospectivamente a dose de irradiação em 33 pacientes portadores de tumores de língua e assoalho de boca durante o planejamento da RT com e sem o uso do estabilizador bucal. Os autores observaram que a dose média de irradiação para a região da maxila foi menor nos pacientes que usaram o dispositivo quando comparado com os pacientes que não usaram (20,9 Gy COM o dispositivo versus 35,8 Gy SEM o dispositivo;  $p=0,05$ ), o mesmo ocorreu na região da parótida ipsilateral (35,0 Gy COM o dispositivo versus 41,8 Gy SEM o dispositivo;  $p=0,05$ ). No presente estudo, foram avaliados prospectivamente 53 pacientes com tumores na cavidade oral inferior, superior e orofaringe (conforme descrito na metodologia) e foi observado que nos planejamentos radioterápicos dos pacientes com os tumores na cavidade oral inferior, tiveram diminuição da dose de irradiação na arcada superior (18,0 Gy COM o dispositivo versus 23,4 Gy SEM dispositivo,  $p=0,003$ ), no palato duro (17,8 Gy COM versus 21,6 Gy SEM dispositivo,  $p=0,041$ ), na parótida contralateral (26,8 Gy COM o dispositivo

versus 29,5 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,017$ ) e na parótida ipsilateral (42,4 Gy COM o dispositivo versus 43,6 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,032$ ). Já nos tumores localizados na cavidade oral superior, os planejamentos dos pacientes que usaram o estabilizador bucal apresentaram menor dose de irradiação na arcada inferior (35,5 Gy COM o dispositivo versus 47,4 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,021$ ), na parótida contralateral (25,6 Gy COM o dispositivo versus 26,8 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,043$ ) e na região da glândula submandibular ipsilateral (32,6 Gy COM o dispositivo versus 34,3 Gy SEM dispositivo,  $p= 0,043$ ). Nos tumores localizados na orofaringe, os planejamentos dos pacientes com o estabilizador apresentaram menor dose de irradiação no palato duro (28,8 Gy COM o dispositivo versus 36,0 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,020$ ), na maxila (14,4 Gy COM o dispositivo versus 16,8 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,041$ ), na parótida contralateral (27,5 Gy COM o dispositivo versus 29,7 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,002$ ) e na mandíbula (51,7 Gy COM o uso do dispositivo versus 49,6 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,033$ ).

Em relação à técnica de irradiação, a maioria dos estudos avaliou o uso do dispositivo em pacientes submetidos à RT convencional (WANG e OLMSTED 1993; LIU et al. 2009, BODARD et al. 2009, GOEL et al. 2010), sendo essa uma das limitações destes estudos, visto que, não é possível a análise da distribuição de dose nos tecidos normais com este tipo de técnica. Com a técnica 3D e IMRT, é possível determinar com precisão a distribuição de dose nos órgãos de interesse através do DVH. Apenas dois estudos, VERRONE et al. (2013 e 2014) avaliaram o uso do estabilizador

bucal em pacientes submetidos ao IMRT, evidenciando com precisão a diminuição da distribuição da dose de irradiação em estruturas saudáveis. De acordo com a literatura levantada, este estudo é o primeiro analisar prospectivamente o DVH nos planejamentos radioterápicos com e sem o uso do dispositivo em pacientes submetidos tanto à técnica 3D quanto ao IMRT. As técnicas de RT foram comparadas isoladamente e associadas entre si com e sem o uso do dispositivo.

Diversos estudos na literatura mostram que a técnica do IMRT para tumores em cabeça e pescoço apresentam vantagens em relação à técnica 3D, por conseguir poupar grande parte do volume das estruturas sadias com melhora significativa na incidência e severidade de complicações (EISBRUCH et al. 2001, LEE et al. 2002; DIRIX et al. 2010; KOULOULIAS et al. 2013). Corroborando com os autores EISBRUCH et al. (2001), LEE et al. (2002), DIRIX et al. (2010), KOULOULIAS et al. (2013), este trabalho também observou uma menor dose de irradiação nas estruturas saudáveis, no planejamento com a técnica IMRT quando comparado com a técnica 3D independente do uso do dispositivo. No planejamento radioterápico dos pacientes com tumores localizados na cavidade oral inferior, SEM o uso do dispositivo e que fizeram à técnica IMRT, a dose de irradiação foi reduzida na parótida contralateral (21,1 Gy na técnica IMRT versus 51,3 Gy na técnica 3D,  $p^2 < 0,001$ ) e na parótida ipsilateral (40,0 Gy na técnica IMRT versus 55,4 Gy na técnica 3D,  $p^2 = 0,033$ ) quando comparado com os pacientes SEM o uso do dispositivo que fizeram a técnica 3D. Isso também ocorreu no planejamento dos pacientes com tumores localizados na

orofaringe, onde houve uma menor dose de irradiação na região de palato duro (28,4 Gy –IMRT versus 66,5 Gy- 3D,  $p^2= 0,009$ ) e na parótida contralateral (24,2 Gy- IMRT versus 62,4 Gy-3D,  $p^2= 0,028$ ) quando comparado com os pacientes SEM o dispositivo na técnica 3D.

Por outro lado, concordando com os achados de VERRONE et al. (2014), o presente estudo evidenciou uma diminuição de dose de irradiação ainda maior nas estruturas saudáveis quando a técnica IMRT foi associada ao uso do estabilizador bucal. Comparando o planejamento IMRT dos pacientes com tumores localizados na cavidade oral inferior COM versus SEM o uso do dispositivo, notou-se uma diminuição de dose de irradiação na arcada superior (21,6 Gy COM o dispositivo versus 25,2 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,011$ ), na parótida ipsilateral (37,9 Gy COM o dispositivo versus 40,0 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,011$ ) e na parótida contralateral (19,8 Gy COM o dispositivo versus 21,1 Gy SEM o dispositivo,  $p= 0,025$ ). Isso também ocorreu no planejamento dos pacientes com tumores localizados na orofaringe, onde houve uma menor dose de irradiação na região da parótida contralateral (21,7 Gy COM o dispositivo versus 24,2 Gy SEM o dispositivo,  $p=0,005$ ). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no planejamento dos pacientes COM e SEM o uso do dispositivo na técnica 3D, provavelmente pelo número reduzido de pacientes ( $n=16$ ) que realizaram essa técnica na população estudada.

Corroborando com a literatura (VISSINK et al. 2003), os principais fatores de risco para as complicações orais (mucosite, xerostomia, candidíase, disgeusia, disfagia, cárie de radiação, odinofagia, radiodermite e

ORN) em pacientes irradiados nesse estudo foram os campos de irradiação e a dose de RT. Com isso, um dos principais desafios dos profissionais que lidam com esses pacientes é tentar novos métodos para prevenir e minimizar essas complicações. No estudo conduzido por GOEL et al. (2010) para avaliar o benefício do estabilizador bucal em relação aos efeitos adversos da RT, os autores mostraram uma ocorrência significativamente menor de mucosite ( $p > 0,01$ ), xerostomia ( $p = 0,06$ ) e das alterações salivares ( $p = 0,039$ ) nos pacientes que fizeram uso do dispositivo comparado com o grupo controle. No estudo de VERRONE et al. (2014) foi observado que nos pacientes com tumores de língua e assoalho bucal que utilizaram o dispositivo, a mucosite oral severa apareceu uma semana depois comparado com os pacientes que não utilizaram o dispositivo durante o tratamento radioterápico. Os autores concluíram que o uso do estabilizador bucal contribuiu para o atraso da ocorrência de mucosite severa. Interessantemente, ao analisar os resultados da localização da mucosite oral no presente estudo, foi notado que nos pacientes com tumores localizados na cavidade oral inferior, a presença das lesões ocorreram apenas em assoalho, língua e lábio inferior, não acometendo a região da mucosa oral superior. Este fato, corroborando com VERRONE et al. (2013), deve-se provavelmente pela abertura de boca e abaixamento da língua com o uso do dispositivo, ocasionando assim, a proteção da mucosa oral superior de dose de irradiação.

No presente estudo, não foi possível comparar os efeitos colaterais com e sem o uso do estabilizador bucal, pois todos os pacientes utilizaram o

dispositivo durante a RT, não havendo um grupo controle. Por outro lado, este trabalho comparou os efeitos adversos dos pacientes submetidos à técnica 3D versus IMRT nesta população com uso do dispositivo bucal. Em relação à xerostomia, não foi observado neste estudo, diferença estatística como nos trabalhos de LEE et al. (2002) e KWONG et al. (2004). Isto pode ser explicado pelo fato de que o acompanhamento clínico deste estudo foi de apenas 3 meses pós-RT, comparado com o seguimento de 2 anos pós-RT destes respectivos autores. Com isso, novos estudos com maior tempo de seguimento com pacientes utilizando o estabilizador bucal devem ser realizados, para assim, comprovar seu real benefício em relação a esta complicação.

Analisando a disfagia e a disgeusia, foi possível observar que os pacientes que realizaram a técnica 3D apresentaram 3,5 vezes mais chance de desenvolver disgeusia severa, comparado com os pacientes que fizeram IMRT. Além disso, a chance de ocorrer disfagia severa foi 3 vezes maior nos pacientes submetidos à técnica 3D comparado ao IMRT.

## 10 CONCLUSÃO

- 1 Os planejamentos radioterápicos com o uso do estabilizador bucal mostraram menor dose de irradiação nas estruturas sadias nos tumores localizados tanto na cavidade oral parte superior e inferior quanto na orofaringe. Com isso, este estudo indica o uso deste dispositivo durante a RT para tratamento de todos os tumores localizados em boca e orofaringe.
- 2 Tanto a técnica 3D quanto a IMRT apresentaram benefícios com o uso do estabilizador bucal. Entretanto, a técnica IMRT associada com o uso do dispositivo mostrou redução ainda maior de dose nas estruturas sadias delineadas.
- 3 A mucosite oral foi a complicação oral mais frequente durante a RT. Apesar disso, foi observado que o uso do estabilizador de boca nos pacientes com tumores localizados na cavidade oral parte inferior preveniu o aparecimento de ulcerações orais na região contralateral ao tumor.
- 4 Pacientes com tumores de boca e orofaringe e em uso do estabilizador bucal apresentaram mais chance de desenvolver disgeusia e disfagia severa na técnica 3D comparado com IMRT. Assim, este estudo enfatiza a importância da associação de métodos preventivos para uma melhor qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amerongen AVN, Veerman ECI. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. **Supp Care Cancer** 2003; 11:226-31.

Basso FG, Pansani TN, Soares DG, et al. Biomodulation of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy. **Photochem Photobiol** 2015; 91:952-6.

Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. **Aust Dent J** 2014; 59:20-8.

Belazi M, Velegaki A, Koussidou-Eremondi T, et al. Oral candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. **Oral Microbiol Immunol** 2004; 19:347-51.

Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. **Support Care Cancer** 2011; 19:737-44.

Bodard A, Racadot S, Salino Pommier P, Zrounba P, Montbarbon X. A new, simple maxillary-sparing tongue depressor for external mandibular radiotherapy: a case report. **Head Neck** 2009; 31:1528-30.

Brosky ME. The Role of Saliva in Oral Health: Strategies for prevention and management of xerostomia. **J Support Oncol** 2007; 5: 215-25.

Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (Review). **Mol Clin Oncol** 2014; 2:337-40.

Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncol** 2011; 47:1176-81.

Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifyline, tocopherol and clodronate. **Br J Radiol** 2002; 75:467-9.

Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifyline and tocopherol: a phase II trial. **Head Neck** 2005; 27:114-23.

Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifyline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2011; 80:832-9.

Demian NM, Shum JW, Kessel IL, Eid A. Oral surgery in patients undergoing chemoradiation therapy. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am** 2014; 26:193-207.

Dirix P, Nuyts S. Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer. **Lancet Oncol** 2010; 11:85-91.

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 3:695-704.

Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? **Semin Radiat Oncol** 2003; 13:226-34.

Elad S, Thierer T. Cost-effective analysis of topical chlorhexidine in hematologic patients at risk for oral mucositis **Clin Oral Investig** 2015; 19:1843-50.

Faria KM, Menegussi G, Vasconcelos K, et al. Dosimetric distribution to the teeth of patients with head and neck cancer who underwent radiotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol** 2015; 120:416-9.

Fujita M, Tamamoto M, Hirokawa Y, et al. Experimental and clinical studies on dose reduction effects of spacers in interstitial brachytherapy for carcinoma of the mobile tongue. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1993; 76:797-803.

Goel A, Tripathi A, Chand P, Singh SV, Pant MC, Nagar A. Use of Positioning Stents in lingual carcinoma patients subjected to radiotherapy. **Int J Prosthodont** 2010; 23:450-2.

Grotz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long term oral Candida colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. **Support Care Cancer** 2003; 11:717-21.

Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Support Care Cancer** 2010; 18:1007-21.

Hu JY, Li YQ, Smales RJ, Yip KH. Restoration of teeth with more-viscous glass ionomer cements following radiation-induced caries. **Int Dent** 2002; 52:445-8.

Jaguar GC. **Estudo prospectivo do uso do betanecol na fisiologia de glândulas salivares em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço**. São Paulo; 2010. [Tese Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:751-60.

Jereczek-Fossa BA, Orecchia AR. Radiotherapy induced mandibular bone complications. **Cancer Treat Rev** 2002; 28:65-74.

Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho MM, Freire ARS. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. **Oral Oncol** 2007; 43:137-42.

Johnstone PAS, Peng YP, May BC, Inouye WS, Niemtow RC. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50:353-7.

Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. **Arch Iran Med** 2012; 15:214-8.

Karback J, Walter C, Al-Nawas B. Evaluation of saliva flow rates, candida colonization and susceptibility of candida strain after head and neck radiation. **Clin Oral Invest** 2012; 16:1305-12.

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. **Lancet Oncol** 2006; 7:326-35.

Koga DH, Salvajoli JV, Kowalski LP, Nishimoto IN, Alves FA. Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten year experience of a single institution. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2008; 105:e1-6.

Kouloulis V, Thalassinou S, Platoni K, et al. the treatment outcome and radiation-induced toxicity for patients with head and neck carcinoma in the imrt era: a systematic review with dosimetric and clinical parameters. **Biomed Res Int** 2013; 2013:401261.

Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. **Cancer** 2004; 101:1584-93.

Laborda A, Medrano J, de Blas I, Urtiaga I, Carnevale FC, Gregorio MA. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients. **Cardiovasc Intervent Radiol** 2013; 36:1006-14.

Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. **Support Care Cancer** 2010; 18:985-92.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer** 2014; 120:1453-61.

Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53:12-22.

Li E, Trovato JA. New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. **Am J Health Syst Pharm** 2012; 69:1031-7.

Lino MD, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro AL, Ramalho LM. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. **Braz Dent J** 2011; 22:162-5.

Liu XQ, Luo W, Lin SR, Liu MZ. [Placement repeatability of individual oral stent used in radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma]. **Ai Zheng** 2009; 28:1103-7.

Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. **Br J Oral Maxillofac Surg** 2014; 52:392-5.

McComb D, Erickson RL, Maxymiw WG, Wood RE. A clinical comparison of glass ionomer, resin-modified glass ionomer and resin composite restorations in the treatment of cervical caries in xerostomic head and neck radiation patients. **Oper Dent** 2002; 27:430-7.

Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 2013; 21:333-41.

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; 97:173-89.

[NCI] National Center Institute. **Common Toxicity Criteria Version 2.0** document between January 30, 1998 and April 30, 1999. Available from: <URL: [https://www.pdfFiller.com/en/project/45737212.htm?form\\_id=1260761](https://www.pdfFiller.com/en/project/45737212.htm?form_id=1260761)> [2012 Dez 15].

Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. **J Neurosci** 2012; 32:3474-84.

Nguyen DT, Shayani S, Palmer J, et al. Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution retrospective evaluation. **Support Care Cancer** 2015; 23:3141-7.

Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. **J Oral Maxillofac Surg** 2009; 67:1378-86.

Ord RA, Blanchaert RH Jr. Current management of oral cancer: a multidisciplinary approach. **J Am Dent Assoc** 2001; 132 Suppl:19S-23S.

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol** 1998, 34:63-71.

Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **J Am Dent Assoc** 2014; 145:867-73.

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; 97:28-46.

Porter SR, Fedele S, Habbab KM. Taste dysfunction in head and neck malignancy. **Oral Oncol** 2010; 46:457-9.

Qin WJ, Luo W, Lin SR, et al. [Sparing normal oral tissues with individual dental stent in radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma patients]. **Ai Zheng** 2007; 26:285-9.

Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 2013; 21:343-55.

Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. **Cancer Treat Rev** 2006; 32:541-7.

Redding SW, Bailey CW, Lopez-Ribot JL, et al. Candida dubliniensis in radiation-induced oropharyngeal candidiasis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2001; 91:659-62.

Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. **Cancer** 1998; 82:1938-45.

Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis** 2014; 131:333-8.

Ryu JK, Swann S, LeVeque F, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 67:643-50.

Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 54:479-85.

Schweyen R, Hey J, Fränzel W, Vordermark D, Hildebrandt G, Kuhnt T. [Radiation-related caries: etiology and possible preventive strategies. What should the radiotherapist know?]. **Strahlenther Onkol** 2012; 188:21-8.

Scully C, el-Kabir M, Samaranayake LP. Candida and oral candidosis: a review. **Crit Rev Oral Biol Med** 1994; 5:125-57.

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. part 2: diagnosis and management of mucositis. **Head Neck** 2004; 26:77-84.

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; 103 Suppl:S66.e1-19.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. **CA Cancer J Clin** 2012; 62:10-29.

Silva AR, Alves FA, Antunes A, Goes MF, Lopes MA. Patterns of demineralization and dentin reactions in radiation-related caries. **Caries Res** 2009; 43:43-9.

Silva AR, Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. **Support Care Cancer** 2010; 18:83-7.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev Cancer** 2004; 4:277-84.

Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol** 2009; 45:1015-20.

Sonis ST. Oral mucositis. **Anticancer Drugs** 2011; 22:607-12.

Southern P, Horbul J, Maher D, Davis DA. *C. albicans* colonization of human mucosal surfaces. **PLoS One** 2008; 3:e2067.

Specht L. Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem. **Support Care Cancer** 2002; 10:36-9.

STATA Corp. **Stata Statistical Software: Release 7.0. College Station, Texas: Stata Corporation; 2001.**

Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. **Bone Marrow Transplant** 2012; 47:258-64.

Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. **Eur J Cancer** 2007; 43:1269-75.

Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. **Nat Rev Clin Oncol** 2013; 10:52-60.

Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. **J Oral Maxillofac Surg** 2000; 58:1088-93.

Verrone JR, Alves Fde A, Prado JD, et al. Impact of intraoral stent on the side effects of radiotherapy for oral cancer. **Head Neck** 2013; 35:E213-7.

Verrone JR, Alves FA, Prado JD, et al. Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol** 2014; 118:573-8.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med** 2003; 14:199-212.

Walker MP, Wichman B, Cheng AL, Coster J, Williams KB. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. **Pract Radiat Oncol** 2011; 1:142-8.

Wang RR, Olmsted LW. A direct method for fabricating tongue-shielding stent. **J Prosthet Dent** 1995; 74:171-3.

Yamagata K, Arai C, Sasaki H, et al. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant** 2012; 47:725-30.

Yamazaki M, Fujii S, Ochiai A. Reduction of type II taste cells correlates with taste dysfunction after X-ray irradiation in mice. **J Oral Pathol Med** 2010; 39:212-8.

Yuasa K, Kawazu T, Morita M, Uehara S, Kunitake N, Kanda S. A new, simple method of making a spacer in interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2000; 89:519-21.

## Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 05 de novembro de 2012.

Ao  
Dr. Fábio de Abreu Alves.

Aluna: Juliana Rocha Verrone (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1694/12  
"Avaliação da dose de irradiação em tecidos sadios utilizando o estabilizador bucal em pacientes submetidos à radioterapia para tumores de Cabeça e Pescoço".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 23/10/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 28/08/2012, **aprovaram** a realização do projeto do estudo em referência (datado de 13 de setembro de 2012), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Versão 2.0 de 19/09/2012) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Radioterapia do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Física Médica do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Estomatologia do Hospital AC Camargo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 06 meses.

Atenciosamente,

  
**Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

## Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido-o a participar da pesquisa: “AVALIAÇÃO DA DOSE DE IRRADIAÇÃO EM TECIDOS SADIOS UTILIZANDO O ESTABILIZADOR BUCAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA PARA TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO”.

- 
- I- **Justificativa:** A Radioterapia é uma das principais formas de tratamentos para o câncer de Cabeça e Pescoço. O estabilizador bucal é um dispositivo utilizado para abrir e estabilizar a boca durante as frações de radioterapia com intuito de diminuir a irradiação no tecido normal adjacente ao tumor em pacientes com câncer de Cabeça e Pescoço.
- II- **Objetivo:** Nessa pesquisa, pretende-se avaliar a eficiência do estabilizador bucal na redução da irradiação de tecidos sadios em pacientes submetidos à radioterapia com diagnóstico de câncer de boca e orofaringe e prevenir as complicações orais.
- III- **Procedimento:** Durante o planejamento da Radioterapia o Sr. (a) realizará duas Tomografias Computadorizadas, sendo uma com o uso do estabilizador bucal e a outra sem o uso do dispositivo, porém o Sr. (a) irá realizar somente a confecção de uma máscara, não havendo necessidade de confecção de uma máscara a mais. Além disso, o Sr. (a) irá receber todos os cuidados estabelecidos para prevenção, controle e amenização dos efeitos colaterais da radioterapia como laserterapia, saliva artificial, vitamina E, maalox, água bicarbonatada, glicerina e flúor, já de rotina no Departamento de Estomatologia do Hospital AC. Camargo. Serão realizados exames clínicos semanalmente desde o início da radioterapia até um mês após o tratamento com relação aos efeitos colaterais como: mucosite, xerostomia (boca seca), candidose, hipossalivação (diminuição da saliva), disgeusia (perda de paladar), cárie de radiação e osterradionecrose. Será realizado um exame denominado Sialometria (coleta da saliva), onde esse exame será coletado antes da radioterapia, durante a radioterapia e 60 dias após o tratamento radioterápico.

IV- **Desconforto ou riscos:** Não haverá nenhum risco ou desconforto. O Sr. (a) irá realizar o tratamento normalmente conforme o Departamento de Radioterapia.

V- **Método alternativo de tratamento:** Não haverá método alternativo de tratamento.

VI- **Benefícios:** O (a) Sr. (a) não terá nenhum benefício imediato com a participação no estudo. O estudo poderá trazer informações relevantes para o posterior estabelecimento da eficiência do estabilizador bucal na redução da dose de irradiação dos tecidos sadios adjacentes à área irradiada.

VII- **Acompanhamento:** Eu, Juliana Rocha Verrone, irei aplicar o questionário, fazer os exames clínicos semanalmente, durante e após o tratamento radioterápico. Assim como o exame de Sialometria e fazer os acompanhamentos.

VIII- **Ficha de coleta e privacidade:** Os dados referentes à sua identificação, saúde e tratamento serão anotados em uma ficha de coleta que ficará sob responsabilidade do pesquisador responsável, com a garantia de que haverá sigilo quanto a sua identidade. Os resultados obtidos ficarão sob a guarda do Departamento de Estomatologia do Hospital AC Camargo, São Paulo, sob cuidados dos pesquisadores envolvidos no projeto, e serão utilizados como dados de pesquisa científica, podendo vir a serem divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à sua identificação.

IX- **Dúvidas:** Qualquer dúvida, não receie em perguntar quantas vezes necessário, e o (a) Sr. (a) será esclarecido em qualquer momento da pesquisa.

X- **Abandono:** Caso não deseje participar dessa pesquisa ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer momento sem qualquer prejuízo ou punição.

XI- **Despesas:** A participação nesta pesquisa não implicará em qualquer despesa ao Sr. (a).

XII- **Indenização:** Não há nenhum tipo de indenização prevista, pois não haverá nenhum risco potencial ao (à) Sr. (a) decorrente desta pesquisa.

XIII- **Resultado:** O pesquisador entrará em contato com o Sr. (a) se tiver interesse em saber o resultado. O resultado obtido da pesquisa não alterará em nada o tratamento e/ou seguimento do Sr. (a).

Eu, \_\_\_\_\_, RG número \_\_\_\_\_, abaixo assinado, declaro que consinto participar no trabalho intitulado "AVALIAÇÃO DA DOSE DE IRRADIAÇÃO EM TECIDOS SADIOS UTILIZANDO O ESTABILIZADOR BUCAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA PARA TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO", declaro que fui satisfatoriamente esclarecido que estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao meu tratamento e que não preciso apresentar justificativas para isso. Sei também de todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos na pesquisa só serão utilizados para divulgação científica em reuniões e revistas científicas.

Serei informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato desses poderem mudar meu consentimento em participar da pesquisa. Concordo também em responder às questões contidas no formulário que me foi apresentado. Qualquer dúvida contatará um dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Fábio de Abreu Alves pelo telefone (11) 2189-5129 ou Juliana Rocha Verrone pelo telefone (11) 97131-3179 e e-mail [juliana\\_verrone@yahoo.com.br](mailto:juliana_verrone@yahoo.com.br), para questões relacionadas à pesquisa. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP R. Professor Antônio Prudente, 211 São Paulo - SP - Liberdade - CEP 01509-900 ou pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas. Assim, concordo em participar da pesquisa em questão. Declaro ainda que uma via do presente Termo de Consentimento me foi entregue.

---

Nome Completo do Participante: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade/Estado: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Sexo: F / M Data de

Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

São Paulo/SP, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Este formulário foi lido enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha

\_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

**19/09/2012- versão 2.0**

### Anexo 3 - Ficha Clínica

1.ID..... |\_\_|\_\_|\_\_|

2.RGH.....|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

3. Idade (anos) ..... |\_\_|\_\_|\_\_|

4. Cor da pele (1) Melanoderma (2) Leucoderma (3) Feoderma..... |\_\_|

5. Sexo (1) masculino 2 (feminino) .....|\_\_|

6. Local do tumor .....|\_\_|

(1) Cavidade oral           (2) Orofaringe

#### 7.TNM

Estádio T   (1) T1   (2) T2   (3) T3   (4) T4   (9) TX ..... |\_\_|

Estádio N   (1) N1   (2) N2   (3) N3   (4) N4   (9) NX ..... |\_\_|

Estádio M   (1) M1   (2) M2   (3) M3   (4) M4   (9) MX ..... |\_\_|

8. Estadiamento Clínico .....|\_\_|\_\_|

(1) Estádio II   (2) Estádio III   (3) Estádio IV

9. Tratamento: .....|\_\_|

(1) Cirurgia + RT   (2) QT + RT   (3) Cirurgia + QT + RT   (4) RT

10. Tipo de Radioterapia: .....|\_\_|

(1)3D   (2) IMRT

#### 11. Campos de Radiação:

(1) Lateral-Lateral   (2) Lateral-obliquo   (3) Lateral- anterior ..... |\_\_|\_\_|

12. Dose total de radiação \_\_\_\_\_