

**ESTUDO PROSPECTIVO DO USO DO BETANECOL
NA FISIOLOGIA DE GLÂNDULAS SALIVARES
EM PACIENTES IRRADIADOS EM REGIÃO
DE CABEÇA E PESCOÇO**

GRAZIELLA CHAGAS JAGUAR

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Profº Dr Fábio de Abreu Alves

**Co-Orientador: Profº Dr Eduardo Nóbrega
Pereira Lima**

São Paulo

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Jaguar, Graziella Chagas

Estudo prospectivo do uso do betanecol na fisiologia de glândulas salivares em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço / Graziella Chagas Jaguar - São Paulo, 2010.

105p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. GLÂNDULAS SALIVARES/fisiologia. 2. BETANECOL.
3. RADIOTERAPIA. 4. CANCER DE CABECA E PESCOCO/complicações
5. XEROSTOMIA. 6. CINTILOGRAFIA.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, pela força e incentivo em mais uma conquista na minha vida profissional.

Aos meus pais, **NILO** e **GILDENAE**, que mesmo a distância SEMPRE apoiaram e apostam no meu sucesso. As minhas irmãs, **EMANUELLA** e **RAFAELLA**, pelo amor e incentivo no decorrer desses cinco anos de luta aqui em São Paulo.

A todos os meus tios e primos pelo carinho e confiança, em especial a Tia **GILVANDA**, **GILVANETE** e **GILMA**, e as primas **VANESSA** e **YOLANDA**.

Ao **Prof. Dr. FÁBIO DE ABREU ALVES**, meu orientador, pelos ensinamentos, incentivo científico, credibilidade no meu trabalho e principalmente pela amizade cultivada no decorrer dessa minha jornada em São Paulo.

Ao **Prof. Dr. EDUARDO NÓBREGA PEREIRA LIMA**, pelas orientações, disponibilidade, críticas e sugestões construtivas que me ajudaram neste estudo.

A todos os Titulares do Departamento de Estomatologia do Hospital AC Camargo, por toda dedicação e amizade, em especial **Prof. Dr. DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ**, **ANDRÉ CAROLI ROCHA**, **JOSÉ DIVALDO PRADO**.

Um agradecimento especial a todas **BIOMÉDICAS E FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR** do

Hospital AC. Camargo, pela convivência, apoio, disponibilidade e paciência durante todo este trabalho. O meu muito Obrigada!

A todos do Departamento de Radioterapia e Física Médica do Hospital AC Camargo, por toda dedicação, disponibilidade e amizade, em especial aos médicos **Dr. CÁSSIO PELLIZZON, Dr. JOÃO VICTOR SALVAJOLI, Dr. PAULO EDUARDO NOVAES E Dra. MARIA LETÍCIA GOBO E AOS FÍSICOS KARINA BOCCALETTI, PETRUS PAULO COMBAS E ALESSANDRA.**

A todos do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital AC Camargo, por todas as sugestões para a construção deste trabalho, em especial aos médicos **Dr. LUIZ PAULO KOWASLKI e DR. ANDRÉ LOPES CARVALHO.**

A todas as Pessoas Amigas que conheci no decorrer desta jornada, em especial ao **PAULO CARVALHO, LUANA, CÍNTIA ELAINE, ROBERTA ZEPPINE, MARIANA CURADO, TATIANA OLIVEIRA, FLÁVIA, ANA PAULA, CARINA, MICHELE RAMOS, RODRIGO, NATALIE, JUSCELINO E ANDREA.**

Um agradecimento especial a todos os funcionários da BIBLIOTECA e da PÓS-GRADUAÇÃO do Hospital AC. Camargo, pela dedicação, apoio, disponibilidade e paciência durante todo este estudo, em especial a **SUELY, ANA, LUCIANA E VANUZA** . O meu muito Obrigada!

Agradeço, ainda, a todos aqueles que torceram por mim e contribuíram para a realização deste sonho.

RESUMO

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 de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Xerostomia e/ou hipossalivação são complicações frequentes em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço. Estes efeitos adversos aumentam o risco de cárie dentária, dificuldades em mastigar, engolir e dormir, causando impacto significativo na qualidade de vida. **Objetivos:** Verificar se o uso profilático do betanecol durante a Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC3D) ou Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe (IMRT) em região de cabeça e pescoço, reduz a queixa de xerostomia, mantém o fluxo salivar e a função das glândulas salivares. Além disso, comparar a qualidade de vida dos pacientes irradiados com e sem o uso da medicação. **Método:** Foi realizado estudo prospectivo duplo-cego, avaliando 97 pacientes randomizados e alocados nos Grupos betanecol (n=48) ou placebo (n=49). Os pacientes utilizaram 25mg de betanecol ou placebo duas vezes ao dia, iniciando no primeiro dia da radioterapia e mantendo até 1 mês após o tratamento. A intensidade da xerostomia foi avaliada semanalmente, desde o início até 3 meses após o término do tratamento. Foram realizados sialometria, cintilografia das glândulas salivares e questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (QQV-UW) em 3 Fases: Fase 1 (previamente a radioterapia); Fase 2 (entre 30-35 Gy); Fase 3 (após 60 dias da radioterapia). **Resultados:** Em relação à intensidade da xerostomia, os pacientes que fizeram uso da medicação apresentaram menores queixas de boca seca durante todo o período de avaliação ($p < 0,001$). Analisando os exames de sialometria, foi observado que tanto na Fase 2 quanto na 3, o Grupo betanecol apresentou saliva não-estimulada e estimulada significativamente maior que o placebo

($p < 0,05$). Em relação aos resultados da cintilografia, a porcentagem média de captação da parótida e excreção da submandibular do Grupo betanecol foi significativamente maior que do Grupo placebo ($p < 0,05$). Em relação ao QQV, notou-se que os pacientes do Grupo placebo apresentaram pior escore em relação à saliva ($p = 0,009$) quando comparado ao Grupo betanecol. Interessante observar que os pacientes do Grupo betanecol que foram submetidos ao IMRT apresentaram índices tanto na queixa de xerostomia quanto nos resultados de sialometria e cintilografia significativamente melhores comparados com os pacientes sem a droga ou que fizeram a RTC3D. **Conclusão:** O uso profilático do betanecol durante a radioterapia apresentou resultados promissores reduzindo a intensidade da xerostomia, além de melhorar o fluxo salivar.

SUMMARY

Jaguar GC. [A Prospective study of bethanechol in the salivary glands physiology in patient following head and neck radiotherapy]. São Paulo; 2010. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Xerostomia and/or hyposalivation are frequent complications in patients undergoing radiotherapy (RT) in the head and neck region. These adverse effects increase the risk of dental caries, difficulties with chewing, swallowing, and sleep disorders with significant impact in patients' quality of life. **Objectives:** To assess whether prophylactic use of bethanechol during the Three-dimensional Conformal Radiotherapy (RTC3D) or Intensity Modulated Radiation therapy (IMRT) in the head and neck area, reduces xerostomia, maintains salivary flow and salivary glands function. In addition, to compare the quality of life among irradiated patients with and without the use of bethanechol. **Method:** We conducted a prospective randomized double-blind study with 97 patients being allocated into two groups: bethanechol (n = 48) or placebo (n = 49). The patients took either bethanechol or placebo (25 mg tablets) twice daily starting on the first day of RT and continuing for 1 month after treatment. Xerostomia severity was assessed weekly from baseline to 3 months after completion of treatment. It was also performed sialometry, salivary gland scintigraphy and University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL) at the following 3 phases: Phase 1 (baseline), Phase 2 (during RT), Phase 3 (60 days after the end of RT). **Results:** It was observed that patients who used the bethanechol showed significantly less subjective xerostomia compared to patients with no drug ($p < 0.001$). According to sialometry results, both non-stimulated and stimulated saliva were significantly higher in the bethanechol Group during Phase 2 and 3 ($p < 0.05$). Regarding scintigraphy, the mean uptake rates of the parotid and submandibular excretion was significantly increased in the bethanechol than in placebo group ($p < 0.05$). And, considering the UW-QOL,

it was also noted that the placebo group presented the saliva domain score significantly worse compared to bethanechol ($p=0.009$). Interestingly, patients who received bethanechol and underwent IMRT, showed less xerostomia severity and significantly better results in both sialometry and scintigraphy compared with patients without the drug or who underwent the RTC3D. **Conclusion:** Prophylactic use of bethanechol during radiotherapy showed promising results in reducing xerostomia severity and improving the salivary flow.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Delineamento das glândulas parótidas e submandibulares em cortes de tomografia computadorizada.....	34
Figura 2	Histogramas Dose Volume (DVH), gerados no planejamento realizado através do Software Eclipse, evidenciando a dose no volume das glândulas parótidas.....	35
Figura 3	Paciente posicionado no aparelho gama-câmera e recebendo a injeção do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ para realização da cintilografia das glândulas salivares.....	39
Figura 4	Delineamento das ROIs para quantificação da captação e excreção das glândulas parótidas e submandibulares.....	40
Figura 5	Avaliação da intensidade da xerostomia ao longo do tratamento em ambos os Grupos.....	53
Figura 6	Comparação entre as variáveis avaliadas na sialometria com os Grupos durante as 3 fases do estudo.....	57
Figura 7	Efeitos adversos no Grupo betanecol avaliados durante as 11 semanas.....	75
Figura 8	Efeitos adversos no Grupo placebo avaliados.....	76
Figura 9	Avaliação das terapias utilizadas no Grupo betanecol durante as 11 semanas.....	77
Figura 10	Avaliação das terapias utilizadas no Grupo placebo durante as 11 semanas.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis clínicas dos pacientes em ambos os Grupos.....	46
Tabela 2	Distribuição das 335 glândulas delineadas nos 48 pacientes do Grupo betanecol e 49 do Grupo placebo.....	47
Tabela 3	Correlação entre os volumes das glândulas salivares e a dose média de RT, nos Grupos betanecol e placebo.....	49
Tabela 4	Distribuição dos pacientes de acordo com a realização dos exames de Sialometria, Cintilografia e QQV-UW, nas 3 Fases do estudo.....	50
Tabela 5	Avaliação da intensidade da xerostomia durante e após a radioterapia entre os Grupos.....	52
Tabela 6	Fluxo salivar total (ml/min) não-estimulado e estimulado nos Grupos betanecol e placebo durante as três Fases.....	56
Tabela 7	Peso (g) da saliva nos Grupos betanecol e placebo durante as três Fases.....	57
Tabela 8	Comparação entre os Grupos em relação à intensidade de hipossalivação nas 3 Fases.....	59
Tabela 9	Comparação entre a intensidade de hipossalivação e a dose de radiação nas glândulas salivares, na Fase 3 do estudo.....	60
Tabela 10	Comparação entre os Grupos betanecol e placebo em relação à porcentagem média de captação e eliminação nas glândulas parótidas e submandibulares na Fase 1.....	62

Tabela 11	Comparação entre os Grupos betanecol e placebo em relação à percentagem média de captação e eliminação nas glândulas parótidas e submandibulares na Fase 2.....	63
Tabela 12	Comparação entre os Grupos betanecol e placebo em relação à percentagem média de captação e eliminação nas glândulas parótidas e submandibulares na Fase 3.....	63
Tabela 13	Comparação entre o tipo de RT e a dose média de radiação diária no tumor nos Grupos betanecol e placebo.....	65
Tabela 14	Comparação entre o tipo de RT e a dose média de radiação nos volumes das glândulas salivares nos Grupos betanecol e placebo.....	66
Tabela 15	Associação entre o tipo de RT e a intensidade da xerostomia nos Grupos betanecol e placebo, avaliado 3 meses após a RT.....	67
Tabela 16	Comparação entre o tipo de RT e os fluxos de SNE e SE nos Grupos betanecol e placebo na Fase 3.....	68
Tabela 17	Comparação entre o tipo de RT e a percentagem média de captação nas glândulas parótidas e submandibulares nos Grupos betanecol e placebo na Fase 3.....	69
Tabela 18	Comparação entre o tipo de RT e a percentagem média de excreção nas glândulas parótidas e submandibulares nos Grupos betanecol e placebo na Fase 3.....	70
Tabela 19	Valores do coeficiente alfa de Cronbach entre os dois Grupos.....	70
Tabela 20	Média dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos nas 3 fases.....	72

Tabela 21	Comparação entre os Grupos em relação à média global dos 12 domínios do QQV-UW nas 3 fases do estudo.....	73
Tabela 22	Comparação entre o tipo de RT e a média global dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos na Fase 3.....	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Funções dos componentes da saliva.....	7
Quadro 2	Intensidade da Xerostomia de acordo com diferentes sistemas.....	11
Quadro 3	Avaliação da intensidade da Xerostomia de acordo com Eisbruch et al. (2003).....	35
Quadro 4	Avaliação da intensidade da Hipossalivação de acordo com Eisbruch et al. (2003).....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

Ca⁺²	Cálcio
Cl⁻	Cloro
Cir	Cirurgia
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramas
Gy	Grey
IP3	Trifosfato de inositol
K⁺	Potássio
ml	Mililitros
mg	Miligramas
min	Minuto
M3	Receptores muscarínicos subtipo 3
Na⁺	Sódio
pH	Potencial de hidrogênio iônico
PIP2	Bifosfato de inositol
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
CIR	Cirurgia
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNE	Saliva Não-estimulada
SE	Saliva Estimulada
RTC3D	Radioterapia Conformada Tridimensional
IMRT	Intensity Modulated Radiation therapy
5-FU	5 – Fluoracil
QQV-UW	Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1	Anatomia e fisiologia das glândulas salivares	5
3.2	Saliva.....	7
3.3	Xerostomia radio-induzida	9
3.4	Fisiopatologia da xerostomia radio-induzida.....	12
3.5	Prevenção da xerostomia	15
3.5.1	Amifostina.....	15
3.5.2	Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe (IMRT)	16
3.5.3	Transferência da Glândula Submandibular	19
3.5.4	Sialogogos Sistêmicos	20
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	29
4.1	Critérios de Inclusão.....	29
4.2	Critérios de Exclusão.....	20
4.3	Recrutamento dos pacientes	30
4.4	Randomização.....	30
4.5	Medicamento/Placebo	31
4.6	Coleta de dados	32
4.7	Radioterapia	33
4.8	Avaliação da xerostomia.....	35
4.9	Mensuração do fluxo salivar	36
4.9.1	Sialometria.....	36
4.9.2	Cintilografia das Glândulas Salivares	37
4.10	Questionário de Qualidade de Vida.....	41
4.11	Efeitos Adversos.....	41

4.12	Medicações em uso.....	42
4.13	Banco de Dados e Análise Estatística.....	42
5	RESULTADOS.....	44
5.1	Descrição da população total estudada.....	44
5.2	Descrição dos grupos.....	44
5.3	Dose Volume Histograma (DVH).....	47
5.4	Adesão dos pacientes durante o estudo.....	49
5.5	Avaliação da xerostomia.....	50
5.6	Avaliação da Sialometria.....	53
5.6.1	Descrição por grupo.....	53
5.6.2	Comparação entre os Grupos betanecol e placebo nas 3 fases.....	54
5.7	Avaliação intensidade da hipossalivação.....	58
5.8	Comparação entre a intensidade da hipossalivação e a dose de radiação nas glândulas salivares.....	59
5.9	Avaliação da cintilografia das glândulas salivares.....	61
5.10	Comparação entre o tipo de RT e as variáveis estudadas.....	64
5.10.1	Tipo de RT e dose diária no Tumor.....	64
5.10.2	Tipo de RT e intensidade da xerostomia (3 meses após a RT).....	67
5.10.3	Tipo de RT e o fluxo salivar na fase 3.....	67
5.10.4	Tipo de RT e a cintilografia das glândulas salivares na fase 3.....	68
5.11	Avaliação do questionário de qualidade de vida.....	70
5.11.1	Validade interna do QQV-UW.....	70
5.11.2	Comparação entre os Grupos em cada fase.....	71
5.11.3	Comparação entre os Índices do QQV-UW (fase 3) e o tipo de RT em ambos os Grupos.....	73
5.12	Avaliação dos efeitos adversos da medicação/placebo.....	74
5.13	Avaliação das terapias utilizadas pelos pacientes.....	76
6	DISCUSSÃO.....	78
7	CONCLUSÕES.....	93

ANEXOS

- Anexo 1** Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
- Anexo 2** Consentimento pós Informado
- Anexo 3** Ficha Clínica
- Anexo 4** Avaliação da intensidade da Xerostomia
- Anexo 5** Dados da Cintilografia das Glândulas Salivares
- Anexo 6** Artigo 1- Submetido à Head and Neck
- Anexo 7** Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington em português
- Anexo 8** Diário dos sintomas do betanecol ou placebo
- Anexo 9** Artigo publicado na Oral Oncology

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é uma modalidade amplamente empregada no tratamento das neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, seja como terapia primária, adjuvante a cirurgia, a quimioterapia ou de forma paliativa (COOPER et al. 1995). Apesar dos crescentes índices de cura, as complicações secundárias do tratamento ainda permanecem um desafio para os profissionais envolvidos no manejo destes pacientes (KOGA et al. 2008).

Os efeitos adversos orais são variáveis e dependem da área e região irradiadas, da dose e da resposta individual de cada paciente (SCULLY et al. 2006). As complicações incluem mucosite, alteração do paladar, redução da microvascularização, trismo, cáries, doença periodontal progressiva, osteorradiocrose, hipossalivação e xerostomia (ANDREWS e GRIFFITHS 2001; SONIS et al. 2004).

A xerostomia ou boca seca é um dos sintomas mais frequentes durante e após a RT em região de cabeça e pescoço, acometendo mais de 90% dos pacientes (EPSTEIN et al. 1999). A incidência e intensidade desta complicação dependem do campo de radiação e dose, volume da glândula irradiada, idade do paciente e função da glândula salivar antes do tratamento (FRANZEN et al. 1992; JELLEMA et al. 2007). A xerostomia aumenta o risco de infecções orais, causa alteração na fala, paladar,

mastigação e deglutição com significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes (EISBRUCH et al. 1996).

Apesar de bastante discutido na literatura, a prevenção da xerostomia é assunto ainda com resultados bastante conflitantes. Autores sugerem várias terapias com diferentes protocolos como o uso da amifostina (ANDREASSEN et al. 2003, RADES et al. 2004), técnica avançada de radiação (Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe - IMRT) (EISBRUCH et al. 2001; LEE et al. 2002; DIRIX et al. 2010), transferência cirúrgica da glândula submandibular contralateral ao tumor para a região submentoniana (JHA et al. 2000) e o uso de sialogogos sistêmicos (HADDAD et al. 2002; JHAM et al. 2007).

Dentre os diversos sialogogos, a pilocarpina é a droga mais estudada para o tratamento de xerostomia pós-RT em região de cabeça e pescoço (BERNARDI et al. 2002). Entretanto, o uso profilático da pilocarpina durante a RT na tentativa de prevenir xerostomia e hipossalivação tem sido avaliado com resultados divergentes. Alguns estudos mostraram uma redução significativa na intensidade da xerostomia e hipossalivação (LAJTMAN et al. 2000; GORNITSKY et al. 2004), enquanto, outros autores não observaram diferença nestas complicações (SANGTHAWAN et al. 2001; WARDE et al. 2002).

O cloreto de betanecol é um éster carbâmico de β -metilcolina análogo da acetilcolina, porém ao contrário desta, resistente à destruição pelas colinesterases, resultando assim, em uma atividade mais prolongada (EPSTEIN et al. 1994). Este agonista colinérgico apresenta mecanismo de

ação similar ao da pilocarpina estimulando o sistema nervoso parassimpático. Entretanto, esta droga parece atuar em receptores mais seletivos com mínimos efeitos colaterais, além de apresentar maior tempo de atividade sialogoga e custo mais acessível quando comparado a pilocarpina (GORSKY et al. 2004).

O uso preventivo do betanecol durante a RT foi avaliado por JHAM et al. (2007) com resultados satisfatórios para fluxo de SNE e queixa de xerostomia. Diante das possíveis vantagens do betanecol comparado a pilocarpina e do pequeno número de pacientes que utilizou a droga até o momento, o nosso raciocínio foi avaliar se o uso do betanecol durante a RT conformada tridimensional (RTC3D) ou IMRT em região de cabeça e pescoço realmente reduz a queixa de xerostomia, mantém a função glandular e apresenta poucos efeitos colaterais.

2 OBJETIVOS

- 1 Verificar se o uso do betanecol durante a RTC3D ou IMRT em região de cabeça e pescoço, reduz a queixa de xerostomia;
- 2 Avaliar a efetividade do uso profilático do betanecol na manutenção do fluxo salivar e função das glândulas salivares, durante a RTC3D ou IMRT;
- 3 Analisar os possíveis efeitos colaterais do cloreto de betanecol;
- 4 Comparar a qualidade de vida dos os pacientes irradiados com e sem o uso do betanecol.

3 REVISAO DA LITERATURA

3.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares são glândulas de secreção externa, denominadas exócrinas que anatomicamente são constituídas de três pares de glândulas maiores (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas glândulas menores distribuídas na mucosa oral, orofaringe, laringe, traquéia e nasofaringe. Cada glândula salivar é formada por sistema de ácinos (serosos e/ou mucosos) e ductos, os quais apresentam células específicas e diferenciadas (PEDERSEN et al. 2002).

O ácino, porção inicial da glândula, é responsável pela produção da secreção primária que pode conter ptialina e/ou mucina, a depender do tipo da glândula. A secreção serosa é rica em ptialina, enzima responsável pela digestão do amido, e a secreção mucosa contém mucina, responsável pela lubrificação da boca (TEN CATE 1998). Desta forma, as células acinares determinam o tipo de secreção produzida por cada glândula. HUMPHREY e WILLIAMSON (2001) afirmam que os ácinos das glândulas parótidas são constituídos exclusivamente por células serosas, enquanto que as glândulas submandibulares, sublinguais e salivares menores apresentam células do tipo serosa e mucosa conferindo assim, uma secreção mista.

O sistema de ductos das glândulas salivares é classificado em intercalar, estriado e excretor. Estes ductos regulam a secreção salivar

através de reabsorção e eliminação de íons, e transportam a saliva para a cavidade oral (JENSEN et al. 2003). Segundo EDGAR et al. (1992), as células mioepiteliais presentes nos ductos e ácinos são as responsáveis pelo transporte da saliva para a cavidade bucal, pois apresentam propriedade contrátil.

A secreção da saliva é um processo regulado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), tanto pelo simpático (componente protéico) como parassimpático (componente fluido) (NAUNTOFTE et al. 1992). De acordo com PEDERSEN et al. (2002), em condições normais, o fluxo salivar é um reflexo controlado e a secreção aumenta em resposta a um estímulo (visão, olfato, paladar, mastigação). TURNER et al. (1993) relataram que durante um estímulo, o SNA é ativado e libera neurotransmissores (noradrenalina e/ou acetilcolina) que iniciam a regulação das células acinares. Estes neurotransmissores são os primeiros sinais para uma célula acinar secretar saliva, pois se ligam em receptores específicos na membrana celular como a acetilcolina ao receptor muscarínico e a noradrenalina ao receptor α_1 adrenérgico. Após a ativação dos receptores na membrana celular, ocorre a sinalização e ativação de diversas vias, como da proteína Gq11 que leva a hidrólise do PIP2 e consequente formação do IP3. Este mecanismo leva ao aumento da concentração de cálcio intracelular (Ca^{+2}) e posterior troca iônica (Ca^{+2} , K^+ , Cl^- e Na^+). Com isso, ocorre secreção de proteína e água, representando a saliva primária (LAVELLE et al. 1988). Segundo JENSEN et al. (2003) esta saliva primária ao passar pelo sistema de ductos é modificada através da reabsorção de sal, resultando assim, em um fluido hipotônico.

3.2 SALIVA

A saliva é uma secreção exócrina, aquosa e transparente composta 99% de água e de uma variedade de eletrólitos, incluindo Sódio, Potássio, Cálcio, Magnésio, Bicarbonato e Fosfato (TEN CATE 1998). Além destes elementos, também contém imunoglobulinas, proteínas (mucinas, glicoproteínas, histatinas), enzimas (lisozima, lactoferrina, α -amilase e outras) e produtos nitrogenados como a uréia e amônia que desenvolvem diversas funções (Quadro 1):

Quadro 1 - Funções dos componentes da saliva.

FUNÇÕES DOS COMPONENTES DA SALIVA	
Eletrólitos	Regula o pH e a capacidade tampão da saliva.
Imunoglobulina (IgA)	Inibe adesão microbiana aos dentes.
Mucina	Mantém a lubrificação da mucosa oral protegendo contra infecções.
Glicoproteína	Ação antibacteriana
Histatina	Ação antifúngica
Lizozima e Lactoferrina	Ação antimicrobiana
α-amilase	Função digestiva

O pH da saliva normal varia entre 6,5 e 7,4, atuando quimicamente neutralizando os ácidos bucais, exercendo, portanto, uma função de proteção dos dentes contra a cárie dentária (BARDOW et al. 2000; JENSEN et al. 2003). Dessa forma, a saliva apresenta importante papel na manutenção da integridade da mucosa e dos tecidos orais e também no processo da fala, paladar, mastigação, formação do bolo alimentar e deglutição (JENSEN et al. 2003).

A produção diária de saliva em uma pessoa saudável é aproximadamente 1500 ml (MALPANI et al. 1999). Durante o repouso, a glândula submandibular é a maior responsável pela produção de saliva, correspondendo entre 65-75% do volume total. Em estímulo, ocorre uma alteração na contribuição percentual de cada glândula, sendo a parótida responsável pela maior secreção, superior a 50% (HUMPHREY e WILLIAMSON 2001).

Os valores do fluxo salivar considerados como normal ou hipossalivação são discutidos na literatura. JENSEN et al. (2003) consideram fluxo salivar normal o valor médio de 0,3 ml/min e hipossalivação o valor $\leq 0,1$ ml/min para saliva não-estimulada, HUMPHREY e WILLIAMSON (2001) consideram que qualquer valor acima de 0,1 ml/min é fluxo normal e abaixo é hipossalivação e EISBRUCH et al. (2003) classificam a hipossalivação em diferentes intensidades, dependendo do fluxo salivar da SNE (hipossalivação leve: valor $> 0,2$ ml/min; hipossalivação moderada: 0,1- 0,2 ml/min; hipossalivação severa: $< 0,1$ ml/min) e correlacionam com os sintomas de xerostomia.

A xerostomia é definida como uma queixa subjetiva de “boca seca” relatada pelo paciente, enquanto hipossalivação é a redução objetiva da produção de saliva podendo ter queixa de xerostomia (GRISIUS 2001). Portanto, a xerostomia pode estar associada ou não à hipossalivação, ou seja, pacientes sem alterações no fluxo salivar podem se queixar de secura na boca (POW et al. 2003; GORSKY et al. 2004). Alguns autores sugerem que a sensação de xerostomia está relacionada com a produção de saliva em repouso (OHRN et al. 2001; GORSKY et al. 2004).

A disfunção glandular e conseqüente hipossalivação e/ou xerostomia tem sido descrita em consequência a vários fatores como doenças sistêmicas, medicações (antimuscarínicos, antidepressivos, neurolépticos e antihistamínicos), status nutricional, condição de hidratação, cigarro, idade, drogas antineoplásicas e pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço (HANDELMAN et al. 1989; EPSTEIN et al. 1994; JENSEN et al. 2003).

3.3 XEROSTOMIA RADIO-INDUZIDA

A xerostomia radio-induzida ocorre pela destruição parcial ou total das glândulas salivares (FRANZEN et al. 1992). É detectada nas primeiras semanas da RT com dose entre 2-10 Gy em campos cérvico-faciais (LEEK et al. 2002), sendo considerada um dos sintomas mais frequentes durante e após o tratamento com importante impacto na qualidade de vida do paciente (JHAM et al. 2007). Diminuição de aproximadamente 50-60% do fluxo salivar

também tem sido observada depois da primeira semana da radiação e esta condição é progressiva até 6-8 semanas após o término do tratamento, podendo ser irreversível (FRANZEN et al. 1992; SEIKALY et al. 2001).

Estudos observam perda de 62% do fluxo salivar após as duas primeiras semanas de radioterapia, com dose cumulativa de 20 Gy (BONAN et al. 2003; MÖLLER et al. 2004). MÖLLER et al. (2004) observaram que durante a RT ocorreu perda de mais de 65% da função salivar em relação aos valores pré-tratamento. E, após seis meses, tanto a SNE quanto a SE foram reduzidas em mais de 95%.

Além da diminuição do fluxo da saliva, a radioterapia interfere na composição da mesma (EPSTEIN et al. 1994). É observado um aumento da viscosidade salivar, da quantidade de Sódio, Cálcio, Magnésio, Cloro e proteína, além da diminuição do pH e da concentração de bicarbonato e imunoglobulinas (COOPER et al. 1995). Em consequência, a microbiota oral torna-se altamente cariogênica e a capacidade de desmineralização e remineralização da saliva significativamente reduzida, com importante impacto na incidência de cáries (KIELBASSA et al. 2006).

A classificação da intensidade da xerostomia radio-induzida é bastante discutida na literatura (Quadro 2). Estes sistemas fornecem informações sobre o grau de secura em boca avaliando a consistência da saliva, qualidade da dieta, do sono e condição de mastigar e/ou engolir. São considerados instrumentos importantes para mensurar a intensidade de xerostomia relatada pelo paciente (EISBRUCH et al. 1996).

Quadro 2 - Intensidade da Xerostomia de acordo com diferentes sistemas.

Grau	RTOG	CTCAE v3.0	EISBRUCH ET AL. (2003)
0	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
1	Saliva levemente espessa; Líquido pode ser necessário	Sintomático (secura ou saliva espessa) sem alteração dietética significativa	Leve secura sem alterações em função
2	Saliva espessa e viscosa; Alteração na dieta	Sintomático com alteração dietética significativa	Secura requerendo líquidos para alimentação
3	Inadequada alimentação oral decorrente da alteração salivar	Sintomático impossibilitando alimentação oral; Requer alimentação parenteral	Secura causando alteração dietética, interferência no sono, fala ou outras atividades
4	Necrose aguda da glândula	-	-

RTOG= The Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE v3.0= Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

A maioria dos estudos descritos na literatura para avaliar a xerostomia utiliza o método subjetivo através de questionários e para avaliar a hipossalivação, a sialometria, método objetivo que mensura o volume total de saliva não estimulada e/ou estimulada (EISBRUCH et al. 1999; EISBRUCH et al. 2003; PACHOLKE et al. 2005). Apesar de bem estabelecidos, estes métodos não são seletivos para avaliar a função glandular (EISBRUCH et al. 2003). Recentes estudos sugerem que a relação entre dose-resposta das glândulas salivares durante e após a RxT pode ser detectada através da cintilografia das glândulas salivares (MUNTER et al. 2004; ROESINK et al. 2004).

Este exame de imagem é um método que utiliza elementos radioativos in vivo, permitindo verificar tanto a morfologia quanto a função de determinado órgão (MUNTER et al. 2004; ROESINK et al. 2004). As glândulas salivares possuem um mecanismo capaz de captar o pertecnetato de Tecnésio ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) e concentrá-lo em quantidades suficientes no

sistema de ductos interlobulares permitindo, assim, sua visualização em forma de imagem. E, conforme a glândula é estimulada, este radiofármaco é excretado (VALDES OLMOS et al. 1993). A cintilografia das glândulas salivares é um método diagnóstico seguro, específico, sensível e objetivo para detectar disfunção glandular (MALPANI et al. 1999; DEMANGEAT et al. 2001).

3.4 FISIOPATOLOGIA DA XEROSTOMIA RADIO-INDUZIDA

O mecanismo exato da injúria na glândula salivar provocada pela radiação é ainda desconhecido. É bem estabelecido na literatura universal que o efeito da radiação sobre os tecidos é diretamente proporcional à divisão celular (LEHNERT 1999). No entanto, as células acinares são altamente diferenciadas, com baixo índice de proliferação mitótica, e, portanto, deveriam ser relativamente radiorresistentes (COPPES et al. 1997a; NAGLER et al. 2002; JENSEN et al. 2003).

Estudos afirmam que as células acinares serosas são as células-alvo durante a irradiação das glândulas salivares. Uma vez que as glândulas parótidas são constituídas principalmente por células serosas, estas foram consideradas como mais radiosensíveis do que as outras glândulas (STEPHENS et al. 1986). No entanto, outros autores demonstraram alteração semelhante tanto na função da glândula parótida quanto na submandibular, confirmando assim, a mesma radiosensibilidade para ambas as glândulas (VISSINK et al. 1990; COPPES et al. 1997a).

Vários modelos experimentais com animais foram conduzidos na tentativa de desvendar o motivo desta enigmática radiosensibilidade das glândulas salivares (VISSINK et al. 1991; COPPES et al. 1997a e b; PAARDEKOOOPER et al. 1998; COPPES et al. 2001; NAGLER et al. 2002; KONINGS et al. 2005). A primeira teoria sobre a vulnerabilidade da glândula salivar a irradiação foi descrita por ABOK et al. em 1984, sendo conhecida como “teoria da granulação”. Esta teoria postulava que na membrana das células acinares estavam presentes grânulos com íons metálicos (Zinco e Magnésio) e enzimas proteolíticas em seu interior e, estes íons pesados eram os responsáveis pela atração dos radicais livres da radiação, causando assim, peroxidação lipídica da membrana pelas enzimas proteolíticas e subsequente apoptose das células. Mais tarde, algumas objeções a esta hipótese foram relatadas na literatura. Autores afirmaram que estes grânulos metálicos com enzimas proteolíticas só foram demonstrados nas células serosas das glândulas submandibulares de ratos, não sendo detectados em nenhuma outra glândula (VISSINK et al. 1990; VISSINK et al. 1991). Além disso, PAARDEKOOOPER et al. (1998) em experimentos com camundongos após dose total de 25Gy em campos envolvendo as glândulas salivares, observaram que houve uma alteração aguda na função glandular, no entanto, mínima alteração foi detectada em relação à quantidade de células. Os autores afirmaram que a apoptose não é a causa de perda de função precoce das células acinares.

Atualmente, a teoria mais aceita relata que a radiação promove inicialmente um dano no sistema de tradução de sinal da membrana celular

das glândulas salivares (KONINGS et al. 2005). Estes autores acreditam que os radicais livres e os peróxidos se ligam aos receptores da membrana das células acinares impedindo a ativação de toda cascata de sinalização das proteínas intracelulares ocorrendo assim, a disfunção glandular. Entretanto, o dano ao DNA e consequente apoptose e necrose acinar é verificado no estágio mais tardio.

Em relação à recuperação da função glandular após a RT, a literatura cita alguns fatores relacionados como campo de radiação e dose, técnica da radioterapia, 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). Recentes estudos apontam ainda a importância das células-tronco presentes nas subunidades funcionais (ácinos e ductos) das glândulas salivares que apresentam capacidade de repopulação, tendo assim, papel fundamental na recuperação do dano salivar pós-irradiação (JENSEN et al. 2003).

Na tentativa de avaliar a dose limite de radiação nas glândulas parótidas para recuperação do fluxo salivar, no estudo de EISBRUCH et al. (2001), a glândula parótida que recebeu dose média $\leq 26\text{Gy}$, apresentou nível de produção salivar semelhante ao pré-tratamento, um ano após a radioterapia. Por outro lado, CHAO et al. (2001) sugeriram dose limite de 32Gy em 50% do volume da glândula parótida para a recuperação da produção salivar. Sabe-se que uma dose superior a 52 Gy o dano é permanente (JENSEN et al. 2003). E, a xerostomia permanente é relatada

pelos pacientes como a maior causa de diminuição de qualidade de vida pós-irradiação (COOPER et al. 1995).

3.5 PREVENÇÃO DA XEROSTOMIA

Até o momento, quatro diferentes medidas para proteção das glândulas salivares têm sido descritas na literatura, na tentativa de evitar ou minimizar a xerostomia:

3.5.1 Amifostina

A amifostina (WR-2721) é um tiofosfato orgânico que protege as células através da destruição dos radicais livres produzidos pela irradiação. Apesar de ser a única droga aprovada pelo FDA como radioprotetor de xerostomia, o uso da amifostina é bastante controverso devido à alta toxicidade, comprometimento do controle tumoral e custo elevado (BERK et al. 2005).

WASSWRMAN et al. (2005) avaliaram 303 pacientes que foram submetidos à RT em região de cabeça e pescoço com doses que variavam entre 50Gy e 60 Gy divididos em 2 braços: 1- sem amifostina; 2- com amifostina intravenosa (200mg/m²) entre 15 – 30 minutos antes de cada sessão de RT. Foi verificado que o braço da amifostina apresentou menor incidência na intensidade da xerostomia (p=0,002) e aumento na produção de SNE (p=0,011). Estes autores observaram que a amifostina teve importante impacto na intensidade da xerostomia. Não houve diferença entre

os Grupos em relação ao controle loco-regional, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global. Resultados semelhantes foram demonstrados previamente no estudo de BRIZEL e OVERGAARD (2003), onde amifostina reduziu significativamente de 78% para 51% a incidência de xerostomia aguda grau 2 e de 57% para 34% a xerostomia crônica grau 3, sem alterar o controle da doença ou a sobrevida. Entretanto, toxicidade grave foi uma questão importante relatada neste estudo clínico. As principais complicações foram náusea, vômito, hipotensão e reações alérgicas.

Em uma pesquisa para avaliar os efeitos adversos da amifostina conduzida por RADES et al. em 2004, foram recrutados 39 pacientes recebendo amifostina intravenosa durante a RT. Destes 39 pacientes, 16 (41%) apresentaram toxicidade severa, principalmente hipotensão (11 pacientes), vômito (10 pacientes) e reação alérgica (8 pacientes). Os efeitos adversos resultaram em interrupção da RT por 1 a 3 dias em 4 pacientes. Poucos estudos, entretanto, demonstraram que a administração subcutânea de amifostina é tão eficaz quanto à administração intravenosa e segura em relação à toxicidade (KOUKOURAKIS et al. 2000; ANNÉ et al. 2002).

3.5.2 Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe (IMRT)

O IMRT é um refinamento da Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC3D) que proporciona distribuição e otimização mais precisa da dose no volume-alvo, apresenta menor dano aos tecidos vizinhos através da modulação do feixe que atinge formato mais próximo ao delinamento do tumor (EISBRUCH et al. 2001). No entanto, 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 de pontos quentes (área com dose acima da dose prescrita). O IMRT difere da RTC3D por utilizar um planejamento inverso, ou seja, a distribuição da dose é estabelecida através de um algoritmo de cálculo do Software que leva em consideração as doses prescritas e os limites de dose (constraints) 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).

Visando correlacionar a qualidade de vida com as diferentes técnicas de radioterapia, FANG et al. (2006), avaliaram 237 sobreviventes de câncer de nasofaringe que estavam livre de doença por 2 ou 3 anos e que tinham sido submetidos a RT-2D (n= 152 pacientes) e a Radioterapia Conformacional (RTC3D, 33 pacientes;IMRT, 52 pacientes). Os autores observaram que os pacientes que fizeram radioterapia conformada, tanto a RTC3D quanto a IMRT, tiveram escores significativamente melhores em relação a dor, perda de apetite, fala, alimentação, dentes, consistência da saliva, xerostomia e trismo comparado com os pacientes que fizeram RT-2D. Observaram ainda que os pacientes que fizeram a Radioterapia conformacional tiveram 2,7 vezes menos chance de referir xerostomia severa. No entanto, não observaram diferença em nenhum domínio do questionário de qualidade de vida comparando à RTC3D com o IMRT.

Em relação ao fluxo salivar, tem sido observada uma correlação entre o tempo de término do IMRT e uma melhora no volume da saliva. KWONG et al. (2004) avaliaram 33 pacientes com câncer de nasofaringe submetidos ao IMRT. A dose média para as glândulas parótidas foi 38,8 Gy e o seguimento médio foi de 2 anos. Foi observado 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%. LEE et al. (2002) avaliaram 67 pacientes submetidos ao IMRT para tratamento de câncer de nasofaringe. 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.

Em relação à xerostomia, os autores passaram a questionar o papel das glândulas submandibulares. Em um estudo prospectivo conduzido por JACOB et al. em 1996, foram comparados 37 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, previamente a RT, que foram submetidos ao esvaziamento cervical envolvendo o nível I (ressecção da glândula submandibular) com 29 pacientes sem câncer (grupo controle). Os autores observaram que os valores do fluxo de SNE foram significativamente inferiores nos pacientes submetidos à ressecção das glândulas submandibulares ($p < 0.002$). Estes autores também notaram que 12 dos 37 pacientes operados referiram xerostomia mesmo sem terem sido submetidos

a RT, confirmando assim, o papel fundamental das glândulas submandibulares no fluxo de SNE e na queixa de xerostomia.

SAARILAHTI et al. (2006) investigaram se poupando uma glândula submandibular de dose de radiação através do IMRT, iria interferir no fluxo de SNE e queixa de xerostomia. Um total de 36 pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi avaliado com um seguimento médio de 12 meses. Todos os pacientes tinham pelo menos uma glândula parótida recebendo dose máxima de 25 Gy e 18 dos 36 pacientes tiveram a glândula submandibular contralateral poupada com uma dose média entre 20-25 Gy. Foi observado que 12 meses após o IMRT, a média do fluxo de SNE foi de 60% do valor inicial entre os pacientes que tinham uma submandibular poupada contra 25% daqueles que não tinham ($p = 0,006$). Além disso, uma redução significativa na queixa de xerostomia foi observada em pacientes cuja submandibular contralateral foi poupada.

3.5.3 Transferência da Glândula Submandibular

Este método foi descrito por Seikaly e Jha em 1999, citado por JHA et al. (2000, p.8) como um procedimento de transferência da glândula submandibular contralateral ao tumor para o espaço submental, antes de iniciar o tratamento de RT. Estes autores demonstraram que este procedimento cirúrgico é seguro, rápido, fácil, rentável e viável para prevenir a xerostomia. É baseado na transposição da glândula submandibular para o ventre anterior do músculo digástrico, ficando assim, fora do campo de radiação cérvico-facial.

JHA et al. (2000) realizaram um estudo clínico prospectivo com 15 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a transferência da glândula submandibular para o espaço submental antes da RT. Os pacientes com tumor em cavidade oral, nasofaringe e nódulos cervicais bilaterais não foram incluídos no estudo. Foi observado que 1 mês após a RT, todas as glândulas salivares se mantiveram funcionais e os pacientes não se queixaram de xerostomia. Esses autores mostraram que a transferência cirúrgica da glândula submandibular não altera a função da glândula e previne xerostomia. Resultados semelhantes foram encontrados por JHA et al. (2003), que avaliaram 43 pacientes que foram submetidos a transferência da glândula submandibular com seguimento médio de 14 meses. Esses autores observaram que 81% dos pacientes relataram nenhuma ou xerostomia leve e 19% referiram xerostomia moderada a grave.

Em 2004, PATHAK et al. compararam pacientes com a glândula submandibular transferida com pacientes não transferidos antes e após a RT, com o objetivo de avaliar o fluxo salivar e a queixa de xerostomia. Após a RT, 73% das glândulas submandibulares transferidas apresentaram fluxo salivar preservado, comparado com 27% para as glândulas não transferidas ($p = 0,001$).

3.5.4 Sialogogos Sistêmicos

Estes medicamentos são definidos como estimuladores sistêmicos da glândula salivar através do sistema nervoso autônomo (SNA), tanto simpático quanto parassimpático (COPPES et al. 2001). Os

parassimpaticomiméticos induzem a produção de saliva aquosa enquanto os estimuladores simpáticos induzem a saliva viscosa e espumosa. Os parassimpaticomiméticos são os medicamentos mais utilizados (VIVINO et al. 1999). Sabe-se que o efeito dos sialogogos é decorrente do estímulo direto dos receptores muscarínicos encontrados nas glândulas salivares, e, esta resposta e conseqüente aumento na produção de saliva são dependentes da área preservada do parênquima glandular (COPPES et al. 2001). Os sialogogos provocam um estímulo de todo o sistema exócrino: glândulas oftálmicas, sudoríparas, secreções vaginais, hidratação da pele, aumento da expectoração e sistema urinário, entre outros (VIVINO et al. 1999).

Dentre os sialogogos, o cloridrato de pilocarpina (*Pilocarpus Jaborandi*) é um agente parassimpatomimético com ação principalmente muscarínica. Entretanto, em resposta a pilocarpina, os adrenoreceptores $\alpha 1$ e β também são ativados, induzindo assim, alguns efeitos adversos severos como a hipertensão e diarreia (COPPES et al. 2001). Esta droga é bastante utilizada no tratamento de glaucoma, pois é uma droga miótica (aumenta a contração da pupila) causando diminuição da pressão intra-ocular. Em relação a xerostomia, estudos afirmam que a pilocarpina melhora a queixa de sensação de boca seca pós-radiação, mesmo em pacientes com SNE igual a zero (FOX et al. 1991).

Diante da efetividade da pilocarpina no tratamento da xerostomia, autores passaram a avaliar a efetividade desta droga como agente protetor. O estudo de VALDEZ et al. (1993a) foi a primeira pesquisa clínica

randomizada duplo-cego a avaliar o uso da pilocarpina durante a RT na tentativa de reduzir a intensidade da xerostomia e disfunção glandular. Um total de 10 pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram orientados a ingerir 5 mg de pilocarpina ou placebo 4 vezes ao dia por 3 meses, iniciando 1 dia antes da primeira sessão de RT. Todos os pacientes foram avaliados semanalmente durante o tratamento, após 3 meses de uso da medicação e nos períodos de 4, 5, 6 e 12 meses. Os autores verificaram que durante o uso da medicação, o Grupo pilocarpina relatou menos sintomas orais que o Grupo placebo ($p < 0,0001$). Em relação ao fluxo salivar, todos os pacientes apresentaram diminuição de fluxo na primeira semana da RT e persistiu até os 12 meses do estudo. Apesar disto, foi verificada diferença estatística significativa entre os grupos em relação a SE, com 3 meses de uso da droga. Nos outros períodos avaliados, não houve diferença significativa. Conclui-se que a disfunção glandular e intensidade da xerostomia foram reduzidas durante o uso da pilocarpina.

Em um estudo retrospectivo, ZIMMERMAN et al. (1997) compararam pacientes (n=17) que utilizaram a pilocarpina com pacientes (n=18) que não usaram nenhuma droga. Os pacientes do Grupo pilocarpina usaram a medicação durante a RT e mantiveram por mais 3 meses após tratamento. O tempo médio de intervalo entre o término da RT e a avaliação da xerostomia foi de 16 meses. Os autores verificaram que os pacientes que utilizaram a pilocarpina apresentaram índices significativamente menores em relação à xerostomia, desconforto, dificuldade para falar, dormir e comer comparado com os pacientes que não usaram. Os autores sugerem que a

pilocarpina pode prevenir ou diminuir xerostomia crônica. Como a pilocarpina foi usada concomitante e após 3 meses do tratamento, não fica claro se os benefícios observados são decorrentes do uso profilático ou do componente terapêutico da droga.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, conduzido por HADDAD et al. em 2002, um total de 39 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, foram recrutados e divididos em 2 grupos: Grupo com pilocarpina (n=18) e Grupo placebo (n=21). Todos os pacientes foram submetidos à cobaltoterapia com dose mínima nas glândulas parótidas e submandibulares de 45 Gy. Os pacientes foram orientados a ingerir 5 mg três vezes ao dia de pilocarpina ou placebo desde o primeiro dia da RT até 3 meses após o término do tratamento. A xerostomia foi avaliada 6 meses após a RT através do comprimento na escala visual. Foi observado que os pacientes do Grupo Placebo referiram maior comprimento na escala visual de xerostomia (57 mm) comparado com o Grupo pilocarpina (40,3 mm) ($p=0,02$). Os efeitos adversos foram igualmente distribuídos entre os grupos. Os autores concluíram que a pilocarpina usada durante a RT, oferece significativa diminuição da xerostomia e apresenta mínimos efeitos colaterais.

No estudo de WARDE et al. (2002) 130 pacientes foram randomizados a receber pilocarpina ou placebo 3 vezes ao dia desde o primeiro dia da RT até 1 mês após o tratamento. A intensidade da xerostomia foi avaliada 1, 3 e 6 meses após o término do tratamento. Todos os pacientes responderam questionário de qualidade de vida. Nenhuma diferença foi observada entre os Grupos em relação à severidade da

xerostomia nos tempos avaliados. Também não houve diferença em relação aos escores do QQV entre os Grupos.

Visando avaliar o efeito agudo e tardio da pilocarpina, GORNITSKY et al. (2004) dividiu o estudo em 2 fases: Fase 1 (durante a RT) e Fase 2 (5 semanas após a RT). Os autores observaram que no final da Fase 1, os pacientes que utilizaram a pilocarpina relataram melhora qualidade de vida global ($p= 0,02$) e menos desconforto em boca ($p= 0,001$) quando comparado com o Grupo placebo. Além disso, apesar de verificado diminuição significativa do fluxo salivar em ambos os grupos, os pacientes que receberam pilocarpina apresentaram menor diminuição quando comparado ao placebo. Analisando a Fase 2, os autores notaram que a queixa de xerostomia, dificuldade de mastigar, engolir, falar, dormir, dor em boca e volume salivar eram semelhantes nos Grupos. Segundo estes autores, o uso da pilocarpina durante a radioterapia proporciona discreta melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, seu efeito 5 semanas pós-irradiação parece não melhorar a produção de saliva, a queixa de xerostomia e nem a qualidade de vida.

Na tentativa de correlacionar o uso preventivo da pilocarpina durante a RT com o fluxo salivar, queixa da xerostomia, mucosite e qualidade de vida, SCARANTINO et al. (2006), randomizaram 245 pacientes para receber pilocarpina ou placebo desde o primeiro dia da RT até completar 13 semanas. Todos os pacientes responderam QQV e realizaram a coleta de SNE e SE antes, no final da RT, 3 e 6 meses após o término do tratamento. Os autores observaram que logo após o término da RT, a média de SNE foi

significativamente maior no grupo pilocarpina comparado ao placebo e esta diferença se manteve até as 13 semanas de uso da droga. Não houve diferença em relação a SE. Não houve diferença em nenhum domínio em relação ao QQV entre os Grupos. Foi observada toxicidade em ambos os Grupos. Entretanto, 12 pacientes que receberam pilocarpina, apresentaram toxicidade Grau 3 (Sudorese= 4 pacientes; Náusea= 2; Rinite= 1; Tremor= 1 Outros= 5) comparado com 7 pacientes no Grupo placebo (Sudorese= 1; Náusea= 1; Outros= 5). Não houve nenhuma diferença em relação à intensidade da mucosite entre os grupos.

Cloreto de Betanecol

Este agonista colinérgico apresenta mecanismo de ação semelhante à pilocarpina, estimulando o sistema nervoso parassimpático (JHAM et al. 2007). Entretanto, parece atuar em receptores mais específico, principalmente nos receptores M3, não ativando os adrenoreceptores α 1 e β , como a pilocarpina. Sua principal indicação é no tratamento de retenção urinária aguda pós-operatória e retenção urinária causada pela atonia neurogênica da bexiga (EPSTEIN et al. 1994, GORSKY et al. 2004).

A forma mais comum de se utilizar o cloridrato de betanecol é sob a forma de comprimidos. As doses ministradas com segurança e efeito satisfatório são de 2 comprimidos de 25mg cada, perfazendo um total diário de 50mg. O efeito tem início nos primeiros trinta minutos a partir da ingestão do medicamento, podendo exigir de sessenta a noventa minutos para

alcançar a efetividade máxima. Após a administração oral, a duração do efeito perdura em geral 1 hora.

As contra-indicações do fármaco são voltadas para pacientes com asma brônquica, úlcera péptica latente, hipertireoidismo, bradicardia pronunciada; hipotensão; instabilidade vasomotora; coronopatias, epilepsia, doença de Parkinson e hipersensibilidade à droga. Os efeitos adversos após a administração oral são raros sendo descritos contrações ou cólicas abdominais; diarreia; poliúria; hipotensão; rubor facial, sudorese excessiva, náuseas, vômitos, cefaléia, asma; lacrimação, tremor; hipotermia e urticária. É descrito maiores efeitos colaterais quando a administração é subcutânea (GORSKY et al. 2004).

Apenas dois ensaios clínicos avaliaram o efeito do betanecol para tratamento de xerostomia radio-induzida. EPSTEIN et al. (1994) foram os primeiros a explorar o cloreto de betanecol como um estimulante em potencial de saliva pós-RT. Eles avaliaram o uso do betanecol (25mg, 3 vezes ao dia) no tratamento de xerostomia em 29 pacientes submetidos à RT em cabeça e pescoço e os possíveis efeitos colaterais desta droga. Os autores verificaram aumento significativo na produção de saliva ($p=0,003$) e apenas 1/29 pacientes apresentou sensibilidade gengival. Não foi verificado nenhum outro efeito colateral com o uso do betanecol.

GORSKY et al. (2004) compararam betanecol e pilocarpina no tratamento de xerostomia em 34 pacientes pós-RxT, durante 2 a 3 semanas de uso das drogas. Os autores observaram significância estatística tanto para o fluxo de SNE quanto para a queixa de xerostomia em ambos os

grupos de drogas. Os pacientes do Grupo Betanecol apresentaram melhores índices em relação ao paladar e a deglutição comparado com o Grupo Pilocarpina.

Um estudo recente conduzido por JHAM et al. (2007) foi o primeiro a avaliar o uso do betanecol concomitante à RT, como método de prevenção de xerostomia. Estes autores estudaram 55 pacientes submetidos à RT-2D com dose mínima em ambas as parótidas de 45 Gy. Os pacientes foram randomizados para o uso de 25 mg de betanecol (liberan®) 3 vezes ao dia (grupo 1) ou saliva artificial (OralBalance®) (grupo 2). O betanecol foi administrado no primeiro dia da RT até o término do tratamento. A xerostomia e o fluxo salivar foram avaliados antes, durante (entre a 15ª e 19ª sessão de RT), imediatamente após a RT e 2 meses após o término da RT. Eles observaram que durante as duas primeiras semanas de RT, a maioria dos pacientes de ambos os Grupos já referia xerostomia (50,0% no Grupo do Betanecol e 45,0% no Grupo com Saliva artificial). No entanto, aproximadamente 2 meses após o término da RT, a xerostomia esteve presente em 46,2% dos pacientes do grupo 1 comparado com 82,4% no grupo 2 ($p=0,05$). Em relação ao fluxo salivar, os autores observaram diferença estatística em relação ao fluxo de SNE apenas no período imediatamente após a RxT ($p= 0,03$). Apenas 1/55 pacientes foi excluído por apresentar sudorese grau 2 de acordo com o Instituto Nacional de Câncer-Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos. Eles sugerem que o uso do betanecol concomitante a RT em cabeça e pescoço está associado com significativo aumento de fluxo de SNE imediatamente após a RT e

apresenta mínimos efeitos colaterais. No entanto, enfatizam a necessidade de novos estudos com um número maior de pacientes para assim, poder determinar o real benefício da droga.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital A C Camargo, número 808/06 (Anexo 1).

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com idade igual ou inferior a 75 anos que apresentavam carcinoma de cavidade oral, orofaringe ou rinofaringe, estágio Clínico \geq II, submetidos a RTC3D ou IMRT com dose mínima de 45 Gy em campos cérvico-faciais bilaterais.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com úlcera péptica, hipertireoidismo, asma brônquica, hipotensão, epilepsia, doença de Parkinson, em uso de antidepressivos tricíclicos ou anti-histâmnicos com efeito anticolinérgico e os com hipersensibilidade a algum componente do betanecol, além de pacientes irradiados previamente em região de cabeça e pescoço.

4.3 RECRUTAMENTO DOS PACIENTES

De abril de 2007 a setembro de 2009, um total de 97 pacientes preencheu os critérios de inclusão do estudo, sendo assim orientados quanto à caracterização do estudo (randomizado duplo-cego). Todos assinaram o termo de consentimento livre e informado para participar da pesquisa (Anexo 2).

4.4 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes foram randomizados de modo centralizado. As tabelas de randomização foram confeccionadas levando-se em consideração uma randomização em bloco de 8 pacientes, ou seja, a cada 8 pacientes ocorreu um equilíbrio entre os casos alocados nos Grupos A e B do estudo. A sequência da tabela de randomização foi colocada em envelopes individuais, selados e com numeração sequencial divididos para cada grupo de estratificação. Os pacientes foram estratificados considerando-se as variáveis: uso de quimioterapia concomitante e idade. Portanto existiram 2 tabelas de randomização e 2 numerações sequenciais de envelopes.

Os 97 pacientes foram alocados da seguinte forma: 48 pacientes no Grupo A e 49 no Grupo B. O nome dos pacientes, registro no hospital e o número do envelope (letra de alocação no estudo) foram registrados detalhadamente em fichas clínicas específicas para o estudo (Anexo 3). Foi entregue aos pacientes um frasco (A ou B), que continha betanecol ou placebo. O paciente foi orientado em relação à ingestão das cápsulas

(ingerir 1 cápsula 12/12 hs), iniciando no primeiro dia da RT até um mês após o término da mesma.

4.5 MEDICAMENTO/ PLACEBO

O cloreto de betanecol e o placebo foram mascarados pela farmácia de manipulação – Manifarma, localizada em São Paulo, seguindo todas as normas de um estudo duplo-cego (cor, forma e peso semelhantes). Portanto, a Empresa Manifarma foi responsável pela formulação, embalagem e garantia dos mesmos. Segundo a farmacêutica responsável, a medicação/Placebo atendeu às especificações quanto às características organolépticas, físico-químicas e teor (O'NEIL 2006).

Para a manipulação da medicação, todos os lotes foram pesados em balanças de precisão, de três casas decimais. O critério de pesagem ficou dentro do limite estabelecido de $\pm 3,0\%$, com o desvio padrão do peso médio das cápsulas oscilando entre 1,18 e 2,3%, o que garantiu que todas as cápsulas contivessem o teor de matéria prima (betanecol) entre 23,835 mg e 25,885 mg. Segundo dados farmacopéicos, o teor de matéria prima para o betanecol de 25 mg devia estar ente 22,50 mg e 27,5 mg.

Em relação ao placebo, foi manipulado utilizando o mesmo veículo do betanecol, como segue:

10% Fosfato de Cálcio Tribásico

0,5% Estearato de Magnésio

100g Amido

Todas as cápsulas tanto da medicação quanto do placebo foram de tamanho nº 4, de cor vermelha-branca e os potes rotulados com a identificação Grupo A e Grupo B. Os frascos foram armazenados em lugar específico no Departamento de Estomatologia com total segurança (temperatura ambiente, sem contato com luz e água). Semanalmente, foi realizada a contabilidade dos comprimidos pela pesquisadora principal.

Em relação à quebra do código cego, a farmacêutica Hamiris Kobayashe Sandoval da empresa Manifarma foi responsável pelo contato e ficou disponível em tempo integral durante todo o estudo. Após o término da fase experimental, os Grupos foram revelados para os pesquisadores como sendo:

Grupo A = Betanecol

Grupo B = Placebo.

4.6 COLETA DE DADOS

As variáveis como sexo, idade, localização, estadiamento, tipo de radioterapia, doses e campos de radiação, esquemas quimioterápicos foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha clínica específica (Anexo 3).

4.7 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Todos os pacientes realizaram RT de maneira padronizada pelo Departamento de Radioterapia do Hospital AC Camargo. Este tratamento foi realizado uma vez ao dia, com fração de dose entre 1,8 e 2,15 Gy administrados durante cinco dias da semana a depender do tipo da RT (RTC3D ou IMRT). A RT levou em média sete semanas de duração. Antes do início do tratamento foram realizados procedimentos rotineiros para planejamento, como confecção de máscara termoplástica para imobilização dos pacientes e tomografias computadorizadas da região específica. Em seguida, foi realizado o planejamento, onde foram definidos número, formas e entrada de campos de acordo com a localização da lesão primária e de suas áreas de drenagem.

No momento do planejamento foram definidos os volumes da lesão macroscópica (*Gross Tumor Volume*, GTV), volumes de doença microscópica ou áreas sob risco de presença (*Clinical Tumor Volume*, CTV) e o volume de tratamento com as margens de segurança (*Planning Tumor Volume*, PTV), em decorrência de deslocamentos fisiológicos do CTV e incertezas no posicionamento diário do paciente. Essas nomenclaturas seguem as normas do ICRU 50 e 62 (1999, 2002).

Para determinar a dose de radioterapia sobre as glândulas salivares, todas as glândulas salivares maiores (parótidas e submandibulares) foram delineadas em cortes de 0,5 mm de tomografia computadorizada pelo mesmo pesquisador (Figura 1).

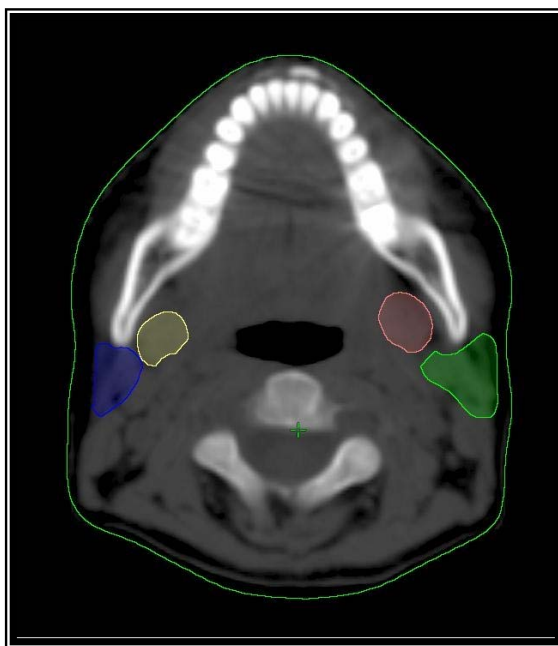


Figura 1 - Delineamento das glândulas parótidas e submandibulares em cortes de tomografia computadorizada.

Em seguida, através do Software Eclipse SV Physician Contouring and Review - version 7.3, Varian Medical Systems INC, Palo Alto – CA – United States of American, foram gerados os Histogramas Dose Volume (DVH). Através do DVH, foram analisadas e quantificadas as doses em 25%, 50%, 75% e 100% do volume de cada glândula (Figura 2). Todos esses dados foram baseados na dose prescrita no PTV. Após esta análise, os cálculos foram revisados por um físico e um radioterapeuta e anotados em ficha específica (Anexo 3). O tipo de radioterapia (RTC3D ou IMRT) foi correlacionado com os Grupos e as variáveis estudadas (doses nas glândulas, queixa de xerostomia, fluxo salivar, captação e excreção das glândulas), a fim de estabelecer, o real benefício da droga.

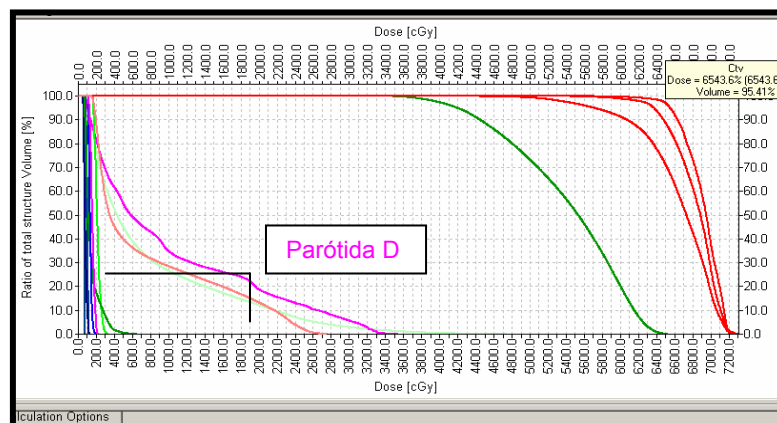


Figura 2 - Histogramas Dose Volume (DVH), gerados no planejamento realizado através do Software Eclipse, evidenciando a dose no volume das glândulas parótidas.

4.8 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

A xerostomia foi avaliada semanalmente, do início até 3 meses após o término do tratamento (Anexo 4) e classificada de acordo com a escala de EISBRUCH et al. (2003), (Quadro 3):

Quadro 3 – Avaliação da intensidade da xerostomia de acordo com EISBRUCH et al. (2003).

Intensidade da Xerostomia		
Grau 1	Grau 2	Grau 3
Discreta secreta, sem interferências nos hábitos.	Secura em boca, requerendo líquido para conseguir engolir.	Secura em boca causando alteração na dieta, interferência no sono, fala ou outras atividades.

4.9 MENSURAÇÃO DE FLUXO SALIVAR

Os pacientes foram submetidos à sialometria de fluxo salivar, a cintilografia das glândulas salivares e a um questionário de qualidade de vida validado em português (VARTANIAN et al. 2006). Estes exames foram realizados em três fases:

FASE 1: previamente a RT;

FASE 2: durante a RT (entre 30-35 Gy);

FASE 3: após 60 dias da radiação.

4.9.1 Sialometria

Foi realizada a coleta de saliva total não-estimulada (SNE) e estimulada (SE) das glândulas salivares, nas 3 fases do estudo. Este exame foi realizado com o paciente em posição sentada no Serviço de Medicina Nuclear do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer – A.C. Camargo por um único examinador. Os pacientes foram orientados a não ingerir alimentos, bebidas e não realizar higiene oral 90 minutos antes do exame. Para a coleta, os pacientes foram orientados a remover qualquer tipo de prótese oral e a engolir a primeira saliva. Em seguida, iniciaram a coleta da SNE em tubos descartáveis durante 5 minutos. Logo após, foi realizado um estímulo com 1 comprimido de 500 mg de ácido ascórbico (Cewin®, Sanofi-Synthelabo, Brasil) durante 4 minutos e, imediatamente após, os pacientes foram orientados a cuspir por mais 5 minutos para a coleta da SE.

As amostras foram pesadas em uma balança eletrônica específica (Quimis®, Q520-400, Brasil) e o fluxo total foi calculado e ajustado em ml/min através da fórmula (NAVAZESH e KUMAR 2008):

$$\text{Fluxo Salivar (ml/ min)} = \frac{\text{Peso do tubo pós (g)} - \text{Peso do tubo pré (g)}}{\text{Período da coleta (min)}}$$

Baseado nos valores do fluxo salivar (ml/min), a intensidade da hipossalivação foi classificada seguindo os parâmetros de EISBRUCH et al. (2003), como segue (Quadro 4):

Quadro 4 - Avaliação da intensidade da Hipossalivação de acordo com EISBRUCH et al. (2003).

Método de coleta	Intensidade da Hipossalivação		
	Grau 0-1	Grau 2	Grau 3
SNE _{total} (ml/min)	> 0,2	0,1- 0,2	< 0,1

4.9.2 Cintilografia das Glândulas Salivares

Todos os exames de cintilografia de glândulas salivares, das 3 Fases do estudo, foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital do Câncer – A.C. Camargo, utilizando um aparelho digital gama câmera (gamma-GE-Starcam 600XR, GE MEDICAL SYSTEMS, E.U.A.) com baixa energia (140 keV), colimador de alta resolução com uma janela de 15% e dose de 10mCi de pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4$). Todos os pacientes foram

orientados a ingerir 2 copos com água (100ml), 15 minutos antes da realização do exame.

Inicialmente foi adquirida uma imagem durante 1 minuto da seringa pré-injeção, com aproximadamente 10 mCi (370 MBq) de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ para o cálculo da contagem padrão da dose injetada. Em seguida, depois de hidratado, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal no aparelho gama-câmara, e o colimador colocado em posição paralela e central sobre a cabeça. Em seguida, imediatamente após a injeção endovenosa do $^{99m}\text{TcO}_4^-$, foi realizada uma aquisição dinâmica com imagens sequenciais de 1 segundo em uma matriz de 128x128, durante 90 segundos (JAGUAR et al. submetido).

Decorrido 10 minutos pós-injeção, foram adquiridas as imagens estáticas (anterior, lateral direita e lateral esquerda) durante 180 segundos cada. Em seguida, foi realizado estímulo com 500 mg de ácido ascórbico- 1 comprimido (Cewin®, Sanofi-Synthelabo, Brasil) durante 4 minutos e, assim, novas imagens estáticas foram adquiridas por mais 180 segundos cada (JAGUAR et al. submetido).

As imagens do local da injeção no paciente e a seringa pós-injeção contendo possível dose residual foram adquiridas durante 1 minuto cada. Todo o estudo foi concluído em aproximadamente 35 minutos (Figura 3).



Figura 3 - Paciente posicionado no aparelho gama-câmera e recebendo a injeção do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ para realização da cintilografia das glândulas salivares.

Avaliação dos exames de Cintilografia

Foi analisado o percentual de captação das glândulas salivares em 10 minutos (U10%) e a porcentagem de excreção após o estímulo (E%). Em primeiro lugar, para o cálculo da dose injetada, a contagem da seringa pré-injeção foi subtraída da contagem tanto da seringa pós-injeção quanto do local de injeção no paciente.

Em seguida, utilizando as imagens estáticas anteriores pré-estímulo, as regiões de interesse (ROIs – Regions of Interest) foram desenhadas manualmente para cada uma das glândulas parótidas e submandibulares e também em uma área de fundo sobre a cabeça do paciente. Os mesmos ROIs foram colocados para as imagens anteriores pós-estímulo das glândulas correspondente e assim, após a normalização de pixel, a contagem de cada ROI foi registrada (Anexo 5) (Figura 4).

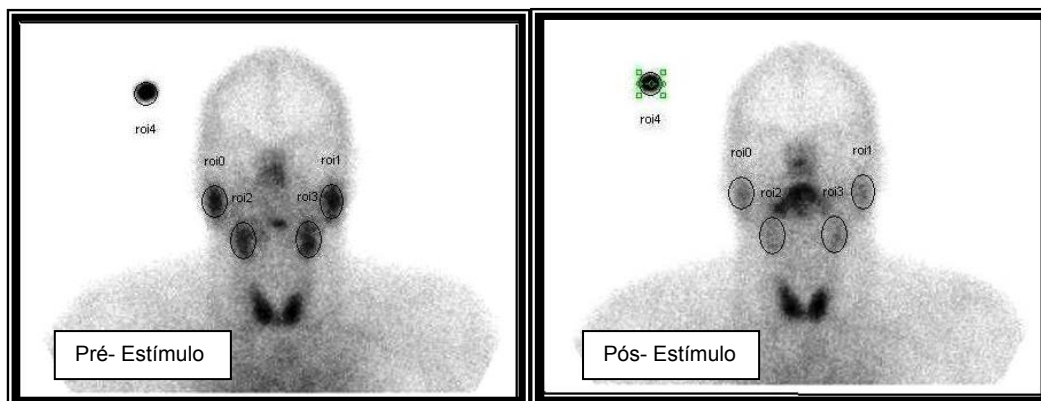


Figura 4 - Delineamento das ROIs para quantificação da captação e excreção das glândulas parótidas e submandibulares.

O percentual de captação do Tc^{99m} em 10 minutos (U10%) e a porcentagem de excreção de (%E) foram calculados como segue (JAGUAR et al. submetido):

$$U10\% = \frac{\text{contagem pré-estímulo} \times 100}{\text{Dose Injetada}}$$

$$E\% = \frac{(\text{contagem pré-estímulo} - \text{contagem pós-estímulo}) \times 100}{\text{Contagem pré-estímulo}}$$

Para este exame não existe na literatura um ponto de corte padronizado a partir do qual o paciente apresenta captação ou excreção normal. Portanto, utilizamos valores referenciais, estabelecidos através da análise preliminar de 43 pacientes com câncer de cabeça e pescoço recrutados para esta pesquisa, previamente a qualquer tratamento oncológico (JAGUAR et al. submetido) (Anexo 6):

4.10 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Foi aplicado o Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQV-UW) validado para português por (VARTANIAN et al. 2006) nas 3 fases do estudo (Anexo 7). Este questionário é auto-aplicável composto por 12 domínios. Cada domínio recebe uma pontuação que varia de 0-100 (0, 25, 50, 75, 100). Para o cálculo da pontuação da média global, foi realizada a somatória de todas as respostas e, assim, dividido pelo total de respostas. Quanto maior o escore significa que o paciente tem melhor qualidade de vida.

4.11 EFEITOS ADVERSOS

Todos os pacientes receberam um diário sobre os possíveis sintomas durante o uso do betanecol ou placebo (Anexo 8). O paciente foi orientado a assinalar com um "X" diariamente caso apresente algum dos sintomas mencionados e enumerar o grau de acordo com o Instituto Nacional de Câncer-Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos, v 3.0. Semanalmente, o paciente foi avaliado pelo mesmo pesquisador e questionado sobre os possíveis efeitos adversos.

4.12 MEDICAÇÕES EM USO

Antes de iniciar o tratamento de radioterapia em região de cabeça e pescoço, os pacientes receberam orientações sobre todos os cuidados já estabelecidos pelo Departamento de Estomatologia do Hospital AC. Camargo para prevenção, controle e amenização dos efeitos colaterais da RT (laserterapia, saliva artificial, vitamina E, água bicarbonatada, glicerina e flúor). Todas as medicações em uso pelo paciente foram tabuladas semanalmente.

4.13 BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e analisados no programa SPSS versão 16.0 para Windows.

Para a caracterização da amostra foi realizada a estatística descritiva por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo).

Nas variáveis quantitativas, aplicou-se o teste de aderência à curva normal Komolgorov-Smirnov para verificar a distribuição dos dados. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, foram aplicados os testes paramétricos de t-student. E para aqueles que não apresentaram distribuição normal foram utilizados testes não-paramétricos (teste de Mann-Whitney).

Para a comparação das variáveis qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para verificar a chance da ocorrência do evento foi realizado o cálculo para OR e os respectivos intervalos de 95% de confiança através da regressão logística.

Foi realizado o teste de α de Cronbach para verificar a confiabilidade das escalas do QQV-UW. Considerou consistência satisfatória valores acima de 0,60 e alta consistência valores acima de 0,80. (CRONBACH 1951; PEREIRA 2001; PASQUALI 2003).

Para os todos os testes estatísticos foi estabelecido um erro alfa de 5%, ou seja, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO TOTAL ESTUDADA

Dos 97 pacientes randomizados para este estudo, 76 (78,4%) eram do gênero masculino e 21 (21,6%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 21 a 75 anos, com média de 56 anos.

Com relação à localização, a boca foi o local mais afetado (56 pacientes, 57,7%), seguido de orofaringe e nasofaringe, com 26 (26,8%) e 15 (15,5%) pacientes, respectivamente. A grande maioria dos pacientes (95 pacientes, 97,5%) apresentou carcinoma espinocelular e 2 (2,5%) tiveram carcinoma adenóide cístico. Foi observado que 84 (86,6%) dos indivíduos eram portadores de tumores avançados, estadio clínico III e IV, sendo a radioterapia associada com quimioterapia o tratamento mais freqüente na população.

5.2 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS

Destes 97 pacientes, 48 (49,5%) foram alocados no Grupo betanecol (37 do gênero masculino e 11 do feminino) e 49 (50,5%) no Grupo placebo (39 do gênero masculino e 10 do feminino). Em relação à idade, a maioria dos pacientes em ambos os Grupos variou de 51 a 65 anos (Tabela 1).

Quanto à localização dos tumores, a boca foi o local mais acometido em ambos os Grupos, sendo 29 pacientes (60,4%) no Grupo betanecol e 27 (55,1%) no Grupo placebo. Apenas um paciente alocado no Grupo betanecol e outro no Grupo placebo apresentaram carcinoma adenóide cístico. Todos os outros apresentaram carcinoma espinocelular. Em ambos os Grupos, a maioria dos pacientes apresentava tumores avançados, estadio clínico IV, sendo 28 (58,3%) no Grupo betanecol e 26 (53,1%) no Grupo placebo (Tabela 1). O tratamento dos tumores compreendeu de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Para maioria dos pacientes houve associação das modalidades terapêuticas. A cisplatina a cada 21 dias foi o esquema quimioterápico mais utilizado nos Grupos. Não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,050$) entre os Grupos e as variáveis clínicas (Tabela 1).

Em relação ao tipo de radioterapia, a conformada tridimensional (RTC3D) foi a mais utilizada nos pacientes, sendo 26 (54,2%) no Grupo betanecol e 26 (53,1%) no Grupo placebo. A dose total de radiação no tumor no Grupo betanecol variou de 50 a 72,4Gy, com média de 63,9Gy e no Grupo placebo variou de 60 a 72,0Gy com média de 65,9Gy. Foi observado que a maioria dos pacientes nos dois Grupos recebeu dose no tumor entre 60 e 70 Gy (Tabela 2). Também não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos em relação ao tipo de radioterapia ($p = 0,913$) e em relação à dose total de radioterapia ($p = 0,533$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Variáveis clínicas dos pacientes em ambos os Grupos.

Variável	Categoria	Betanecol		Placebo		p	Total
		n	%	n	%		
Gênero	Masculino	37	77,1	39	79,6	0,764	76
	Feminino	11	22,9	10	20,4		21
Idade	Até 50	11	22,9	14	28,6	0,617	25
	Entre 51 – 65	28	58,3	29	59,2		57
	Entre 66 – 75	9	18,8	6	12,2		15
Localização	Boca	29	60,4	27	55,1	0,139	56
	Orofaringe	15	31,3	11	22,4		26
	Nasofaringe	4	8,3	11	22,4		15
Estadiamento clínico	II	5	10,4	8	16,3	0,685	13
	III	15	31,3	15	30,6		30
	IV	28	58,3	26	53,1		54
Tratamento	CIR + RT	13	27,1	12	24,5	0,455	25
	RT + QT	22	45,8	25	51,0		47
	CIR + RT +QT	13	27,1	10	20,4		23
	RT exclusiva	0	0,0	2	4,1		2
Esquemas de Quimioterapia	Não fez quimioterapia	14	29,2	13	26,5	0,502	27
	Cisplatina 21/21 dias	18	37,5	26	53,1		44
	Cisplatina semanal	7	14,6	6	12,2		13
	Cetuximab	7	14,6	2	4,1		9
	5FU + Carboplatina	1	2,1	1	2,0		2
	5FU	1	2,1	1	2,0		2
Tipo RT	RTC3D	26	54,2	26	53,1	0,913	52
	IMRT	22	45,8	23	46,9		45
Dose Total no Tumor (Gy)	≤ 60 Gy	17	35,4	13	26,5	0,533	30
	De 60 a 70 Gy	25	52,1	31	63,3		56
	> 70 Gy	6	12,5	5	10,2		11

Legendas: CIR= Cirurgia; RT= Radioterapia; QT= Quimioterapia; 5FU= 5-Fluoracil; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe.

5.3 DOSE VOLUME HISTOGRAMA (DVH)

Dos 97 pacientes, 22 pacientes do Grupo betanecol realizaram esvaziamento cervical (8 realizaram esvaziamento cervical homolateral direito, 9 homolateral esquerdo e 5 bilateral) e 20 pacientes do Grupo placebo (6 realizaram esvaziamento cervical homolateral direito e 8 homolateral esquerdo e 6 bilateral). Um total de 55 pacientes (26 Grupo betanecol e 29 Grupo placebo) não realizou nenhum tipo de esvaziamento cervical (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das 335 glândulas delineadas nos 48 pacientes do Grupo betanecol e 49 do Grupo placebo.

GLÂNDULAS	Betanecol		Placebo		TOTAL
	N	%	N	%	
Parótida Direita	48	100,0	49	100,0	97
Parótida Esquerda	48	100,0	49	100,0	97
Submandibular Direita	35	72,90	37	75,51	72
Submandibular Esquerda	34	70,83	35	71,42	69
TOTAL	165	85,93	170	86,73	335

Todas as 335 glândulas salivares foram delineadas em cortes de tomografia computadorizada através da Estação Eclipse e, com o programa DVH, foi realizado o cálculo da dose recebida em 25%, 50%, 75% e 100% do volume das glândulas, baseado na dose de prescrição do PTV.

Considerando a parótida direita, a dose média em relação à porcentagem do volume irradiado (25%, 50%, 75% e 100%) para o Grupo betanecol foi de 52,9 Gy, 44,7 Gy, 37,3 Gy e 21,8 Gy, respectivamente. E para o Grupo placebo foi de 56,0 Gy, 48,5 Gy, 41,2 Gy e 26,1 Gy, respectivamente (Tabela 3).

Em relação à parótida esquerda, a dose média no Grupo betanecol em 25% foi 52,1 Gy, em 50% 45,2 Gy, em 75% 38,0 e em 100% 23,8 Gy. No Grupo placebo de 54,5 Gy, 47,2 Gy, 39,5 e 24,3 Gy respectivamente em 25%, 50%, 75% e 100% do volume glandular (Tabela 3).

A dose média em 25% do volume da glândula submandibular direita, no Grupo betanecol, foi 58,1 Gy, em 50% 55,8 Gy, em 75% 53,5 e em 100% 45,0 Gy. No Grupo placebo foi 63,6 Gy, 62,0 Gy, 60,8 Gy e 51,0 Gy em 25%, 50%, 75% e 100% do volume glandular, respectivamente (Tabela 3).

Para a glândula submandibular esquerda, no Grupo betanecol, a dose média em 25% foi 55,4 Gy, em 50% 53,5 Gy, em 75% 50,8 e em 100% 40,9 Gy. No Grupo placebo foi 64,0 Gy, 62,5 Gy, 60,4 Gy e 45,4 Gy em 25%, 50%, 75% e 100% do volume glandular (Tabela 3).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os Grupos em relação à dose média de RT em nenhum dos volumes avaliados (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação entre os volumes das glândulas salivares e a dose média de RT, nos Grupos betanecol e placebo.

Glândula	Categoria	Betanecol		Placebo		p*
		Dose Média RT	DP	Dose Média RT	DP	
Parótida Direita	25%	52,9	15,0	56,0	13,5	0,305
	50%	44,7	16,3	48,5	15,7	0,255
	75%	37,3	18,4	41,2	17,8	0,300
	100%	21,8	15,9	26,1	17,8	0,232
Parótida esquerda	25%	52,1	18,1	54,5	14,8	0,486
	50%	45,2	18,8	47,2	16,8	0,595
	75%	38,0	20,4	39,5	18,5	0,715
	100%	23,8	16,8	24,3	17,0	0,892
Submandibular direita	25%	58,1	22,8	63,6	14,7	0,240
	50%	55,8	23,8	62,0	16,0	0,208
	75%	53,5	24,0	60,8	16,3	0,147
	100%	45,0	21,3	51,0	15,1	0,185
Submandibular esquerda	25%	55,4	23,2	64,0	15,0	0,081
	50%	53,5	23,6	62,5	16,1	0,075
	75%	50,8	24,0	60,4	16,5	0,062
	100%	40,9	20,7	45,4	15,6	0,078

Legendas: RT= Radioterapia; DP= Desvio-padrão

5.4 ADESÃO DOS PACIENTES NAS 3 FASES DO ESTUDO

Dos 97 pacientes, 84 (42 pacientes do Grupo betanecol e 42 do Grupo placebo) realizaram todas as 3 fases (3 exames de cintilografia das glândulas salivares; 3 sialometria e 3 QQV-UW). Os outros 13 pacientes randomizados, não realizaram todas as fase do estudo por diversos motivos como: toxicidade pela quimioterapia no período do exame, óbito, claustrofobia (não conseguindo realizar a cintilografia), mucosite grau 4, por não conseguir cuspir devido a glossectomia total e outras justificativas

peçoais. Portanto, os dados foram analisados de acordo com o número de pacientes em cada Fase do estudo (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes de acordo com a realização dos exames de Sialometria, Cintilografia e QQV-UW, nas 3 Fases do estudo.

Fases	Betanecol (n=48)			Placebo (n=49)		
	Sialometria	Cintilografia	QQV-UW	Sialometria	Cintilografia	QQV-UW
Fase 1	47	47	48	49	47	49
Fase 2	44	44	44	46	44	46
Fase 3	42	42	45	42	43	43

Legenda: QQV-UW= Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington

5.5 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

Na primeira semana após o início da RT (semana 1), 55,8% dos pacientes do Grupo betanecol apresentaram queixa de xerostomia comparado com 75,6% dos pacientes do Grupo placebo. Em relação à intensidade, a maioria dos pacientes em ambos os Grupos referiu xerostomia grau 1. Entretanto, 3 (7,0%) do Grupo betanecol se queixaram de xerostomia grau 2 comparado com 13 do Grupo placebo (28,9%) ($p=0,004$). Além disto, 2 pacientes do Grupo placebo já referiram xerostomia severa (grau 3) nesta primeira semana (Tabela 5).

Na semana 2, também foi observado uma diferença significativa em relação a severidade de xerostomia entre os Grupos. Enquanto que, a

maioria dos pacientes do Grupo betanecol (65,1%) referiu xerostomia leve (grau 1), 48,9% do Grupo placebo relatou xerostomia grau 2 (Tabela 5).

Nas semanas subseqüentes, durante o tratamento (semana 3, 4, 5, 6 e 7), nota-se um aumento na frequência e intensidade da xerostomia em ambos os Grupos. Apesar disto, 55,8% dos pacientes do Grupo betanecol terminaram o tratamento (semana 7) referindo xerostomia grau 1 comparado com 11,6% no Grupo placebo. Em todos os tempos avaliados durante a RT foram encontradas diferenças significativas entre os Grupos em relação à severidade de xerostomia ($p < 0,050$) (Tabela 5).

Avaliando os pacientes aproximadamente um mês após o término do tratamento, observamos que a maioria dos pacientes em ambos os grupos apresentaram algum grau de xerostomia, sendo 93,0% no Grupo betanecol e 97,7% no Grupo placebo. Em relação à intensidade da xerostomia, 46,5% dos pacientes do Grupo betanecol referiam grau 1 comparado com 13,6% do placebo ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Em torno de 2 e 3 meses após a RT, aproximadamente 95% dos pacientes em ambos os grupos relataram xerostomia. Entretanto, o Grupo placebo apresentou intensidade significativamente maior quando comparado ao betanecol ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Pela regressão logística, o Grupo placebo teve maior chance de apresentar intensidades mais severas de xerostomia quando comparado ao Grupo betanecol, em todos os períodos de avaliação (Tabela 5).

Tabela 5 - Avaliação da intensidade da xerostomia durante e após a radioterapia entre os Grupos.

Tempo	Categoria	Betanecol		Placebo		p*	OR	IC _{95%}	Total
		n	%	N	%				
Sem 1	Ausente	19	44,2	11	24,4	0,004	0,29	[0,13; 0,67]	30
	Grau 1	21	48,8	19	42,2				40
	Grau 2	3	7,0	13	28,9				16
	Grau 3	0	0,0	2	4,4				2
Sem 2	Ausente	11	25,6	7	15,6	<0,001	0,17	[0,07; 0,41]	18
	Grau 1	28	65,1	12	26,7				40
	Grau 2	4	9,3	22	48,9				26
	Grau 3	0	0,0	4	8,9				4
Sem 3	Ausente	8	18,6	3	6,7	<0,001	0,10	[0,04; 0,25]	11
	Grau 1	26	60,5	8	17,8				34
	Grau 2	9	20,9	25	55,6				34
	Grau 3	0	0,0	9	20,0				9
Sem 4	Ausente	6	14,0	3	6,8	<0,001	0,21	[0,09; 0,48]	9
	Grau 1	23	53,5	8	18,2				31
	Grau 2	11	25,6	24	54,5				35
	Grau 3	3	7,0	9	20,5				12
Sem 5	Ausente	7	16,3	3	6,8	<0,001	0,15	[0,06; 0,36]	10
	Grau 1	22	51,2	5	11,4				27
	Grau 2	10	23,3	22	50,0				32
	Grau 3	4	9,3	14	31,8				18
Sem 6	Ausente	5	11,6	3	6,8	<0,001	0,15	[0,06; 0,35]	8
	Grau 1	23	53,5	5	11,4				28
	Grau 2	11	25,6	18	40,9				29
	Grau 3	4	9,3	18	40,9				22
Sem 7	Ausente	3	7,0	2	4,7	<0,001	0,14	[0,06; 0,33]	5
	Grau 1	24	55,8	5	11,6				29
	Grau 2	11	25,6	15	34,9				26
	Grau 3	5	11,6	21	48,8				26
1 mês após a RxT	Ausente	3	7,0	1	2,3	<0,001	0,17	[0,07; 0,39]	4
	Grau 1	20	46,5	6	13,6				26
	Grau 2	13	30,2	13	29,5				26
	Grau 3	7	16,3	24	54,5				31
2 meses após a RxT	Ausente	2	4,76	1	2,3	<0,001	0,13	[0,05; 0,32]	3
	Grau 1	15	35,7	3	6,8				18
	Grau 2	16	38,0	10	22,7				26
	Grau 3	10	23,8	30	68,2				40
3 meses após a RxT	Ausente	2	4,76	1	2,3	<0,001	0,13	[0,05; 0,32]	3
	Grau 1	10	23,8	3	6,8				13
	Grau 2	14	33,3	10	22,7				24
	Grau 3	16	38,0	30	68,2				46

Legenda: Sem= Semana; RT= Radioterapia; OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança

Considerando análise ao longo do tempo, para ambos os Grupos, a probabilidade de apresentar xerostomia leve (grau1), diminui conforme o tempo de término de tratamento aumenta (Figura 5).

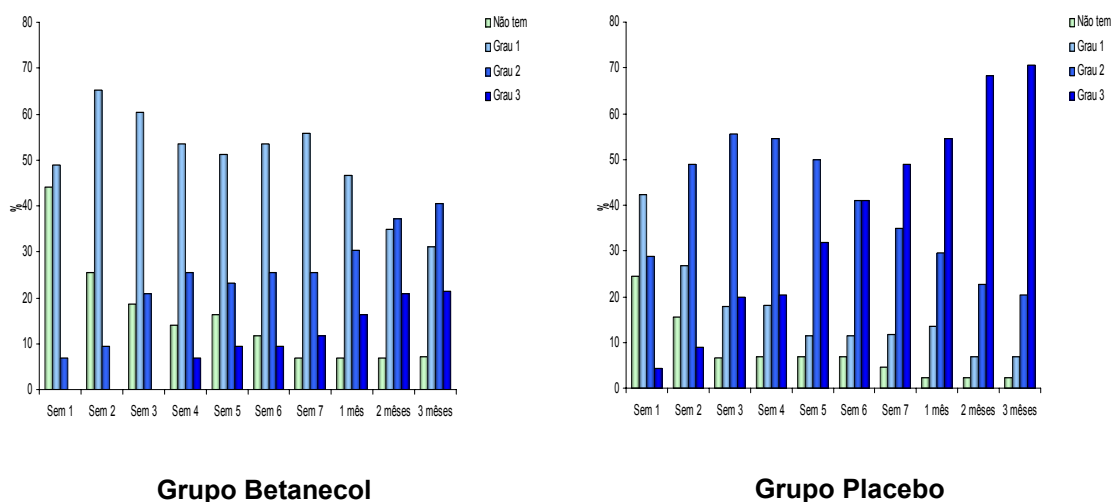


Figura 5 - Avaliação da intensidade da xerostomia ao longo do tratamento em ambos os Grupos.

5.6 AVALIAÇÃO DA SIALOMETRIA

5.6.1 Descrição por grupo

Analisando as três Fases do estudo dentro de cada Grupo separadamente, observamos:

- No Grupo betanecol, a SNE foi significativamente maior na Fase 1 comparada às Fases 2 e 3, tanto para fluxo quanto para peso. A SNE também foi significativamente maior na Fase 2 comparada à Fase 3, tanto para fluxo quanto para peso.

- No Grupo betanecol, a SE foi significativamente maior na Fase 1 comparada às Fases 2 e 3, tanto para fluxo quanto para peso. A SE também foi significativamente maior na Fase 2 comparada à fase 3, tanto para fluxo quanto para peso.
- No Grupo placebo, a SNE foi significativamente maior na Fase 1 comparada às Fases 2 e 3, tanto para fluxo quanto para peso. A SNE também foi significativamente maior na fase 2 comparada à Fase 3, tanto para fluxo quanto para peso.
- No Grupo placebo, a SE foi significativamente maior na Fase 1 comparada às Fases 2 e 3, tanto para fluxo quanto para peso. A SE também foi significativamente maior na Fase 2 comparada à Fase 3, tanto para fluxo quanto para peso (Figura 6 e Tabela 6).

5.6.2 Comparação entre os Grupos betanecol e placebo nas 3 fases

Fase 1: Nesta Fase, 96 dos 97 pacientes (98,9%) realizaram o exame (47 do Grupo betanecol e 49 do Grupo placebo). No Grupo betanecol, o fluxo de SNE e SE variou de 0,20 a 2,85 ml/min (média= 0,90 ml/min) e de 0,39 a 3,15 ml/min (média= 1,44 ml/min), respectivamente. No Grupo placebo, o fluxo de SNE e SE variou de 0,20 a 3,06 ml/min (média= 0,96 ml/min) e de 0,21 a 2,89 ml/min (média= 1,22 ml/min), respectivamente. Comparando os Grupos nesta Fase não foi encontrada diferença significativa para os fluxos de SNE ($p=0,546$) e SE ($p=0,198$) (Figura 6 e Tabela 6).

Fase 2: Dos 97 pacientes, 90 realizaram a sialometria nesta Fase, sendo 44 (91,6%) do Grupo betanecol e 46 (93,8%) do grupo placebo. No Grupo betanecol, o fluxo de SNE e SE variou de 0,02 a 2,25 ml/min (média= 0,60 ml/min) e de zero a 2,17 ml/min (média= 0,71 ml/min), respectivamente. No Grupo placebo, o fluxo de SNE e SE variou de zero a 2,74 ml/min (média= 0,36 ml/min) e de zero a 2,16 ml/min (média= 0,46 ml/min), respectivamente. Para ambos os fluxos SNE ($p=0,008$) e SE ($p=0,005$), houve diferenças significativas entre os Grupos (Figura 6 e Tabela 6).

Fase 3: Um total de 84 pacientes (42 do Grupo betanecol e 42 do Grupo placebo) concluíram a Fase 3. O fluxo de SNE e SE, no Grupo betanecol, variou de zero a 1,94 ml/min (média= 0,29 ml/min) e de zero a 2,25 ml/min (média= 0,38 ml/min), respectivamente. Analisando o Grupo placebo, o fluxo de SNE e SE variou de zero a 0,44 ml/min (média= 0,06) e de 0,00 a 2,27ml/min (média= 0,23 ml/min), respectivamente. Foi observada diferença significativa entre os Grupos em relação ao fluxo de SNE ($p<0,001$) e SE ($p=0,012$) (Figura 6 e Tabela 6).

Tabela 6 - Fluxo salivar total (ml/min) não-estimulado e estimulado nos Grupos betanecol e placebo durante as três Fases.

FASE	Categoria	Betanecol			Placebo			P
		N	Média (DP)	Mediana	N	Média (DP)	Mediana	
FASE 1	SNE	47	0,90 (0,60)	0,65	49	0,96 (0,64)	0,79	0,546
	SE		1,44 (0,76)	1,34		1,22 (0,70)	1,13	0,198
FASE 2	SNE	44	0,60 (0,58)	0,38	46	0,36 (0,52)	0,22	0,008
	SE		0,71 (0,54)	0,60		0,46 (0,54)	0,30	0,005
FASE 3	SNE	42	0,29 (0,46)	0,10	42	0,06 (0,10)	0,00	<0,001
	SE		0,38 (0,47)	0,25		0,23 (0,44)	0,00	0,012

Legenda: SNE= Saliva Não-Estimulada; SE= Saliva Estimulada; DP= Desvio-padrão

Todos os 540 frascos de SNE e SE, dos Grupos betanecol (n=266 frascos) e placebo (n=274 frascos) foram pesados em balança específica (Quimis®, Q520-400, Brasil). O peso médio da saliva dos dois Grupos durante as 3 FASES está na Tabela 7:

Na Fase 1, não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos betanecol e placebo em relação ao peso da SNE ($p = 0,564$) e da SE ($p = 0,249$). Analisando a Fase 2, houve diferença significativa entre os Grupos betanecol e placebo tanto para o peso da SNE ($p= 0,009$) quanto para SE ($p= 0,005$). E, no último exame (Fase 3), o peso da SNE ($p<0,001$) e da SE ($p=0,012$) do Grupo placebo também foi significativamente inferior quando comparado ao Grupo betanecol (Tabela 7 e Figura 6).

Tabela 7 - Peso (g) da saliva nos Grupos betanecol e placebo durante as três Fases.

FASE	Categoria	Betanecol			Placebo			P
		n	Média (DP)	Mediana	N	Média (DP)	Mediana	
FASE 1	SNE	47	4,70 (3,17)	3,39	49	5,18 (3,75)	3,95	0,564
	SE		7,27 (3,89)	6,68		6,46 (4,23)	5,71	0,249
FASE 2	SNE	44	3,06 (2,87)	2,26	46	1,91 (2,76)	1,11	0,009
	SE		3,61 (2,71)	3,10		2,36 (2,78)	1,35	0,005
FASE 3	SNE	42	1,48 (2,28)	0,76	42	0,28 (0,46)	0,00	<0,001
	SE		1,92 (2,35)	1,18		1,20 (2,19)	0,00	0,012

Legenda: DP= Desvio-padrão; SNE= Saliva Não-Estimulada; SE= Saliva Estimulada.

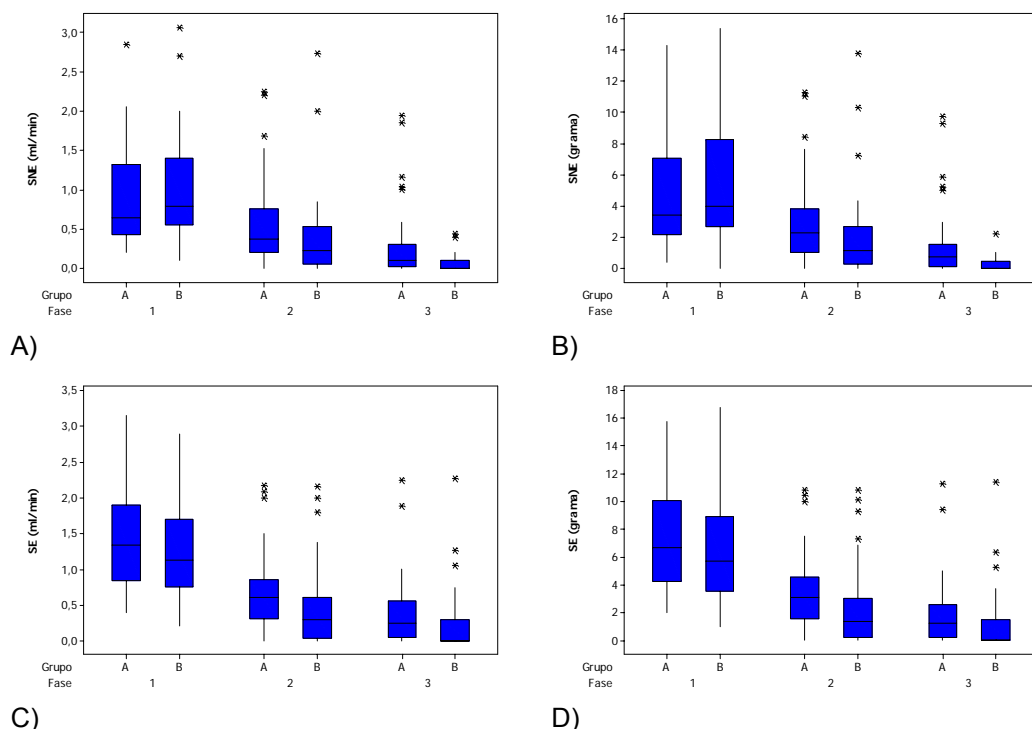


Figura 6 - Comparação entre as variáveis avaliadas na sialometria com os Grupos durante as 3 fases do estudo. A) Fluxo de SNE (ml/min) em ambos os grupos nas 3 Fases; B) Peso (g) da SNE em ambos os grupos nas 3 Fases; C) Fluxo de SE (ml/min) em ambos os Grupos nas 3 Fases; D) Peso (g) da SE em ambos os grupos nas 3 fases. Grupo A: Betanecol; Grupo B: Placebo.

5.7 AVALIAÇÃO OBJETIVA DA INTENSIDADE DA HIPOSSALIVAÇÃO

Fase 1: Dos 47 pacientes do Grupo betanecol avaliados nesta Fase, 46 (97,8%) apresentaram fluxo de SNE > 0,2 ml/min, sendo classificados como salivacão normal. E, apenas 1 (2,1%) paciente apresentou hipossalivacão grau 2. Avaliando o Grupo placebo, observamos que dos 49 pacientes avaliados, 46 (93,8%) apresentaram fluxo normal e 3 (6,1%) pacientes já tinham hipossalivacão grau 2. Nesta fase, não foi encontrada diferenca significativa entre os Grupos ($p=0,975$) (Tabela 8).

Fase 2: Avaliando os resultados dos 90 pacientes de ambos os Grupos que realizaram a sialometria nesta Fase, 12 (27,2%) pacientes do Grupo betanecol apresentaram hipossalivacão comparado com 21 (45,6%) pacientes no Grupo placebo. Em relacão à intensidade, observa-se que enquanto 11,3% dos pacientes pertencentes ao Grupo betanecol apresentaram grau 3, 30,4% do Grupo placebo, apresentaram este mesmo grau ($p= 0,023$). Pela regressão logística, o Grupo placebo apresentou 2,85 (1/0,35) vezes mais chance em apresentar grau maior de hipossalivacão que o Grupo betanecol (Tabela 8).

Fase 3: Na última fase do estudo, dos 84 pacientes avaliados, 14 (33,3%) do Grupo betanecol não apresentaram nenhum grau de hipossalivacão comparado com 2 (4,76%) do Grupo placebo ($p<0,001$). Em relacão à

intensidade, 16 (38,0%) pacientes do Grupo betanecol apresentaram hipossalivação grau 3 versus 31 (73,8%) pacientes do Grupo placebo ($p < 0,001$). Pela regressão logística, o Grupo placebo apresentou 5,26 (1/0,19) vezes mais chance em apresentar grau maior de hipossalivação que o Grupo betanecol (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação entre os Grupos em relação à intensidade de hipossalivação nas três Fases.

Fases	Severidade da Hipossalivação	Betanecol		Placebo		p	OR	IC _{95%}	Total
		n	%	N	%				
Fase 1	Grau 0-1	46	97,8	46	93,8	0,975	-	-	92
	Grau 2	1	2,1	3	6,1				4
	Grau 3	0	0,0	0	0,0				0
Fase 2	Grau 0-1	32	72,7	25	54,3	0,023	0,35	[0,14; 0,87]	57
	Grau 2	7	15,9	7	15,2				14
	Grau 3	5	11,3	14	30,4				19
Fase 3	Grau 0-1	14	33,3	2	4,76	<0,001	0,19	[0,08; 0,47]	16
	Grau 2	12	28,5	9	21,4				21
	Grau 3	16	38,0	31	73,8				47

Legenda: OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança

5.8 COMPARAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DA HIPOSSALIVAÇÃO E A DOSE DE RADIAÇÃO NAS GLÂNDULAS SALIVARES

Analisando os pacientes, tanto do Grupo betanecol quanto placebo, que apresentaram grau 3 de hipossalivação na última Fase do estudo (Fase

3), observamos que a grande maioria recebeu dose de radiação acima de 35 Gy em parótidas ou submandibulares (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação entre a intensidade de hipossalivação e a dose de radiação nas glândulas salivares, na Fase 3 do estudo.

Glândula	Dose de RT	Betanecol		Placebo	
		Grau 3 (n=16)		Grau 3 (n=31)	
		N	%	N	%
Parótida Direita	Até 26 Gy	1	6,3	0	0,0
	27-35 Gy	3	18,8	6	19,4
	> 35 Gy	12	75,0	25	80,6
Parótida Esquerda	Até 26 Gy	0	0,0	1	3,2
	27-35 Gy	3	18,8	5	16,1
	> 35 Gy	13	81,3	25	80,6
Submandibular Direita	Até 26 Gy	0	0,0	1	4,3
	27-35 Gy	0	0,0	0	0,0
	> 35 Gy	12	100,0	22	95,7
Submandibular Esquerda	Até 26 Gy	1	10,0	1	4,8
	27-35 Gy	0	0,0	0	0,0
	> 35 Gy	9	90,0	20	95,2

Legenda: RT= Radioterapia

5.9 AVALIAÇÃO DA CINTILOGRAFIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Para a análise da cintilografia foi considerada a média dos dois lados (direito e esquerdo) para as parótidas e submandibulares, pois não foram encontradas diferenças significativas entre os lados ($p > 0,05$).

Fase 1: Dos 97 pacientes, 94 (47 do Grupo betanecol e 47 do Grupo placebo) realizaram a cintilografia das glândulas salivares nesta fase. Analisando o índice médio de captação da dose de tecnésio injetada nas glândulas parótidas, observamos que o Grupo betanecol apresentou 0,68% e o Grupo placebo 0,63% ($p = 0,458$). Em relação à porcentagem média de excreção nas parótidas, no Grupo betanecol foi de 39,98% e no placebo 39,24% ($p = 0,769$) (Tabela 10). Não houve diferença significativa entre os Grupos betanecol e placebo em relação à captação e excreção nas glândulas parótidas.

Quanto às glândulas submandibulares, também não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos nesta fase. A porcentagem média de captação no Grupo betanecol foi de 0,78% e no Grupo placebo 0,68% ($p = 0,173$). E, a porcentagem de eliminação foi de 37,13% no Grupo betanecol e 35,21% no placebo ($p = 0,430$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação entre os Grupos betanecol e placebo em relação à porcentagem média de captação e eliminação nas glândulas parótidas e submandibulares na Fase 1.

Glândulas	Betanecol (n= 47)		Placebo (n=47)		P ¹	P ²
	% Média Captação (DP)	% Média Excreção (DP)	% Média Captação (DP)	% Média Excreção (DP)		
Parótidas	0,68 (0,35)	39,98 (12,63)	0,63 (0,16)	39,24 (11,76)	0,458	0,769
Submand	0,78 (0,40)	37,13 (11,36)	0,68 (0,22)	35,21 (10,86)	0,173	0,430

Legenda: p¹ = Comparação em relação à % media de captação; p²= Comparação em relação à % media de excreção; DP= Desvio padrão.

Fase 2: Nesta fase, 88 dos 97 pacientes (90,7%) realizaram o exame (44 do Grupo betanecol e 44 do Grupo placebo). Foi encontrada diferença significativa entre os Grupos betanecol e placebo para captação e excreção das parótidas. O índice médio de captação nas glândulas parótidas no Grupo betanecol foi 0,77% e no Grupo placebo foi 0,63%, ($p = 0,014$). Em relação à porcentagem média de excreção nas parótidas, o Grupo betanecol foi significativamente superior ao placebo, sendo 28,14% e 19,19% ($p = 0,013$), respectivamente (Tabela 11).

Quanto às glândulas submandibulares, também houve diferença significativa entre os Grupos. A porcentagem média de captação no Grupo betanecol foi de 0,92% e no Grupo placebo 0,74% ($p = 0,019$). E, a porcentagem de eliminação foi 33,54% no Grupo betanecol e 25,19% no placebo ($p = 0,042$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Comparação entre os Grupos betanecol e placebo em relação à porcentagem média de captação e eliminação nas glândulas parótidas e submandibulares na Fase 2.

Glândulas	Betanecol (n= 44)		Placebo (n=44)		p ¹	p ²
	% Média Captação (DP)	% Média Excreção (DP)	% Média Captação (DP)	% Média Excreção (DP)		
Parótidas	0,77 (0,28)	28,14 (16,09)	0,63 (0,22)	19,19 (15,11)	0,014	0,013
Submand	0,92 (0,36)	33,54 (14,12)	0,74 (0,26)	25,19 (18,64)	0,019	0,042

Legenda: p¹ = Comparação em relação à % media de captação; p²= Comparação em relação à % media de excreção; DP= Desvio padrão.

Fase 3: Nesta fase, 85 pacientes realizaram o exame (42 do Grupo betanecol e 43 do Grupo placebo). Não foi encontrada nenhuma diferença entre os Grupos em relação à excreção na parótida e à captação da submandibular. Entretanto, a porcentagem média de captação da parótida e excreção da submandibular do Grupo betanecol foi significativamente maior que do Grupo placebo (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação entre os Grupos betanecol e placebo em relação à porcentagem média de captação e eliminação nas glândulas parótidas e submandibulares na Fase 3.

Glândulas	Betanecol (n= 42)		Placebo (n=43)		P ¹	p ²
	% Média Captação (DP)	% Média Excreção (DP)	% Média Captação (DP)	% Média Excreção (DP)		
Parótidas	0,70 (0,23)	14,59 (16,60)	0,59 (0,19)	10,94 (13,06)	0,030	0,275
Submand	0,65 (0,22)	14,70 (14,36)	0,66 (0,20)	7,63 (9,83)	0,258	0,017

Legenda: p¹ = Comparação em relação à % media de captação; p²= Comparação em relação à % media de excreção; DP= Desvio padrão.

Comparando as fases dentro de cada Grupo isoladamente, não houve diferença significativa na porcentagem de captação tanto na parótida quanto na submandibular. Entretanto, notou-se que a porcentagem de excreção diferiu significativamente entre as fases para ambas as glândulas em ambos os Grupos ($p < 0,001$). No Grupo betanecol, a porcentagem de excreção na parótida na Fase 1 foi significativamente superior às Fases 2 e 3, e a porcentagem de excreção da Fase 2 foi significativamente superior à Fase 3. Em relação à porcentagem de excreção na submandibular nas Fases 1 e 2 foi significativamente superior à Fase 3. Não foram encontradas diferenças significativas entre as Fases 1 e 2.

No Grupo placebo, a porcentagem de excreção na parótida na Fase 1 foi significativamente superior às Fases 2 e 3 e a porcentagem de excreção na parótida na Fase 2 foi significativamente superior à Fase 3. A porcentagem de excreção na submandibular na Fase 1 foi significativamente superior às Fases 2 e 3, e a porcentagem de excreção na Fase 2 foi significativamente superior à Fase 3.

5.10 COMPARAÇÃO ENTRE O TIPO DE RADIOTERAPIA E AS VARIÁVEIS ESTUDADAS EM AMBOS OS GRUPOS

5.10.1 Tipo de RT e Dose Diária no Tumor

Em relação ao tipo de RT, foi observado que a dose média de radiação diária no tumor para os pacientes tanto do Grupo betanecol quanto do placebo que foram submetidos ao IMRT, foi significativamente maior comparado a RTC3D. No Grupo betanecol submetidos à RTC3D foi de 1,91 Gy e para o IMRT foi de 2,02 Gy ($p = 0,001$). E, no Grupo placebo que

fizeram a RTC3D, a dose média foi de 1,90 Gy e para o IMRT foi de 2,06 Gy ($p=0,001$) (Tabela 13). Entretanto, comparando os Grupos betanecol-RTC3D com placebo- RTC3D e betanecol-IMRT com placebo-IMRT, não houve diferença significativa entre os Grupos e a dose diária de radiação no tumor.

Tabela 13 - Comparação entre o tipo de RT e a dose média de radiação diária no tumor, nos Grupos betanecol e placebo.

Tipo RT	Betanecol		Placebo		P ³	P ⁴
	Dose Média Tumor (Gy)	p ¹	Dose Média Tumor (Gy)	P ²		
RTC3D	1,91	0,001	1,90	0,001	0,312	0,167
IMRT	2,02		2,06			

Legenda: p¹ = Comparação entre os Grupos Betanecol-RTC3D e Betanecol-IMRT; p² = Comparação entre os Grupos Placebo-RTC3D e Placebo-IMRT; p³ = Comparação entre os Grupos Betanecol-RTC3D e Placebo-RTC3D; p⁴ = Comparação entre os Grupos Betanecol-IMRT e Placebo-IMRT; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe.

Analisando a dose média de radiação recebida em todos os volumes das glândulas parótidas e submandibulares (25%, 50%, 75% e 100%), observamos que os pacientes que foram submetidos ao IMRT, tanto do Grupo betanecol quanto do placebo, receberam doses significativamente menores nas glândulas parótidas comparado a RTC3D. Em relação às glândulas submandibulares, não foi verificada diferença significativa entre a dose de radiação e o tipo de RT entre os Grupos (Tabela 14).

Comparando os pacientes do Grupo betanecol- RTC3D com o Grupo placebo- RTC3D, não houve diferença significativa entre os Grupos e as doses de RT nas glândulas parótidas e submandibulares (Tabela 14).

Em relação aos pacientes do Grupo betanecol-IMRT com o Grupo placebo-IMRT, também não encontramos diferença entre os Grupos e as doses nas Glândulas parótidas e submandibulares (Tabela 14).

Tabela 14 - Comparação entre o tipo de RT e a dose média de radiação nos volumes das glândulas salivares, nos Grupos betanecol e placebo.

Glândula	Volume	Betanecol			Placebo			p ³	p ⁴
		Dose Média RTC3D	Dose média IMRT	p ¹	Dose Média RTC3D	Dose média IMRT	p ²		
Parótida Direita	25%	60,17	46,43	0,001	60,03	51,53	0,006	0,484	0,128
	50%	53,51	34,60	0,001	54,56	40,94	0,001	0,388	0,102
	75%	47,22	25,64	0,001	49,02	31,54	0,001	0,334	0,135
	100%	29,67	13,17	0,001	34,75	15,89	0,001	0,162	0,251
Parótida Esquerda	25%	55,59	45,42	0,043	56,88	51,33	0,050	0,408	0,411
	50%	51,38	38,79	0,010	52,58	39,77	0,002	0,415	0,414
	75%	46,16	28,28	0,001	46,62	29,65	0,001	0,468	0,389
	100%	30,05	14,38	0,001	31,88	13,84	0,001	0,360	0,437
Submandibular Direita	25%	65,22	54,97	0,092	58,29	55,51	0,143	0,190	0,098
	50%	63,78	51,90	0,070	56,16	54,38	0,133	0,179	0,189
	75%	61,97	49,14	0,078	55,57	55,13	0,170	0,225	0,456
	100%	51,72	41,51	0,089	47,09	43,75	0,119	0,263	0,348
Submandibular Esquerda	25%	69,38	55,36	0,052	57,37	60,50	0,152	0,060	0,235
	50%	60,55	53,29	0,183	55,56	55,94	0,167	0,299	0,134
	75%	58,85	50,75	0,165	53,93	50,32	0,185	0,305	0,346
	100%	46,75	42,50	0,268	46,71	45,30	0,252	0,489	0,167

Legenda: p¹ = Comparação entre os Grupos betanecol-RTC3D e betanecol-IMRT; p² = Comparação entre os Grupos placebo-RTC3D e placebo-IMRT; p³ = Comparação entre os Grupos betanecol-RTC3D e placebo-RTC3D; p⁴ = Comparação entre os Grupos betanecol-IMRT e placebo-IMRT; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe; DP= Desvio padrão.

5.10.2 Tipo de RT e Intensidade de Xerostomia (3 meses após a RT)

Avaliando a intensidade da xerostomia em relação ao tipo de RT, observamos que 3 meses após o término do tratamento, os pacientes do Grupo betanecol submetido tanto a RTC3D quanto ao IMRT apresentaram menor grau de intensidade comparado ao Grupo placebo (Tabela 15).

Tabela 15 - Associação entre o tipo de RT e a intensidade da xerostomia nos Grupos betanecol e placebo, avaliado 3 meses após a RT.

Intensidade Xerostomia	Betanecol				Placebo			
	3D (n=26)		IMRT (n=22)		3D (n=26)		IMRT (n=23)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Ausente	1	4,54	1	5,00	0	0	1	4,34
Grau 1	4	18,18	6	30,00	2	9,09	1	4,34
Grau 2	6	27,27	8	40,00	4	18,18	6	26,08
Grau 3	10	45,45	6	30,00	15	68,18	15	60,86
TOTAL	22	95,45	20	95,00	22	100,00	22	95,45

Legenda: RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe.

5.10.3 Tipo de RT e o Fluxo Salivar na Fase 3

Comparando o tipo de RT com o fluxo salivar na FASE 3, os pacientes, tanto do Grupo betanecol quanto placebo que fizeram o IMRT, tiveram indicativa de melhores índices tanto de SNE quanto de SE comparado a RTC3D (Tabela 16). Interessante observar que os pacientes do Grupo betanecol-IMRT apresentaram fluxo de SNE e SE significativamente maior que o Grupo placebo-IMRT. A média do fluxo de SNE, no Grupo betanecol-IMRT, foi 0,41 ml/min comparado com 0,16 ml/min

no Grupo placebo-IMRT ($p=0,029$). E, a média de SE no Grupo betanecol-IMRT, foi 0,49 ml/min versus 0,24 ml/min no Grupo placebo-IMRT ($p=0,047$). Não houve diferença entre os Grupos betanecol-RTC3D e placebo-RTC3D em relação ao fluxo salivar (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação entre o tipo de RT e os fluxos de SNE e SE nos Grupos betanecol e placebo, na Fase 3.

Fluxo	Betanecol			Placebo			p^3	p^4
	RTC3D	IMRT	p^1	RTC3D	IMRT	p^2		
Média SNE (DP)	0,19 (0,25)	0,41(0,50)	0,064	0,05 (0,10)	0,16 (0,29)	0,062	0,064	0,029
Média SE (DP)	0,27 (0,45)	0,49 (0,49)	0,070	0,21 (0,38)	0,24 (0,47)	0,458	0,374	0,047

Legenda: p^1 = Comparação entre os Grupos betanecol-RTC3D e betanecol-IMRT; p^2 = Comparação entre os Grupos placebo-RTC3D e placebo IMRT; p^3 = Comparação entre os Grupos betanecol-RTC3D e placebo-RTC3D; p^4 = Comparação entre os Grupos betanecol-IMRT e placebo-IMRT; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe; DP= Desvio padrão.

5.10.4 Tipo de RT e a Cintilografia das Glândulas Salivares na Fase 3

Analisando o tipo de RT com os resultados da cintilografia, observamos uma indicativa de que os pacientes, tanto do Grupo betanecol quanto placebo, que fizeram o IMRT, tiveram melhores índices de captação e excreção das glândulas parótidas comparado a RTC3D (Tabela 17 e 18).

Observamos que os pacientes do Grupo betanecol-IMRT apresentaram índices de captação e excreção, tanto para as glândulas parótidas quanto para as submandibulares, significativamente maiores que o Grupo placebo-IMRT (Tabela 17 e 18). O índice médio de captação das glândulas parótidas, no Grupo betanecol-IMRT foi 0,79% e no Grupo

placebo-IMRT 0,67% ($p= 0,001$) (Tabela 17). E, a porcentagem média de excreção das parótidas, no Grupo betanecol-IMRT foi 22,21% comparado com 13,63% no placebo-IMRT ($p= 0,028$) (Tabela 18).

Em relação às submandibulares, o índice médio de captação, no Grupo betanecol-IMRT foi 0,83% comparado com 0,76% no Grupo placebo-IMRT ($p= 0,001$) (Tabela 17). E a porcentagem média de excreção, no Grupo betanecol-IMRT foi 19,14% e no placebo-IMRT 7,51 % ($p= 0,001$) (Tabela 18). Não foi encontrada diferença significativa entre os resultados da cintilografia comparando betanecol-RTC3D com placebo-RTC3D, nem para as glândulas parótidas nem para as submandibulares (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17 - Comparação entre o tipo de RT e a porcentagem média de captação nas glândulas parótidas e submandibulares nos Grupos betanecol e placebo, na Fase 3.

Glândula	Tipo da RT	Betanecol		Placebo		p^3	p^4
		% Média Captação (DP)	p^1	% Média Captação (DP)	p^2		
Parótidas	RTC3D	0,62 (0,13)	0,001	0,53 (0,13)	0,001	0,084	0,001
	IMRT	0,79 (0,31)		0,67 (0,22)			
Submandibulares	RTC3D	0,74 (0,18)	0,056	0,60 (0,12)	0,070	0,096	0,001
	IMRT	0,83 (0,24)		0,76 (0,22)			

Legenda: p^1 = Comparação entre os Grupos betanecol-RTC3D e betanecol-IMRT; p^2 = Comparação entre os Grupos placebo-RTC3D e placebo IMRT; p^3 = Comparação entre os Grupos betanecol-RTC3D e placebo-RTC3D; p^4 = Comparação entre os Grupos betanecol-IMRT e placebo-IMRT; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe; DP= Desvio padrão.

Tabela 18 - Comparação entre o tipo de RT e a porcentagem média de excreção nas glândulas parótidas e submandibulares nos Grupos betanecol e placebo, na Fase 3.

Glândula	Tipo da RT	Betanecol		Placebo		p ³	p ⁴
		% Média Excreção (DP)	p ¹	% Média Excreção(DP)	p ²		
Parótida	RTC3D	8,31 (12,14)	0,001	8,93 (12,13)	0,079	0,402	0,028
	IMRT	22,21 (20,92)		13,63 (16,41)			
Submandibulares	3D	10,83 (11,40)	0,011	6,53 (9,77)	0,364	0,224	0,001
	IMRT	19,14 (15,10)		7,51 (10,10)			

Legenda: p¹ = Comparação entre os Grupos betanecol-3D e betanecol-IMRT; p²= Comparação entre os Grupos placebo-3D e placebo IMRT; p³ = Comparação entre os Grupos betanecol-3D e placebo-3D; p⁴ = Comparação entre os Grupos betanecol-IMRT e placebo-IMRT; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe; DP= Desvio padrão.

5.11 AVALIAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DA UNIVERSIDADE DE WASHINGTON (QQV-UW) VERSÃO 4.0

5.11.1 Validade interna do (QQV-UW)

O coeficiente alfa de Cronbach geral foi de 0,8299 (Tabela 19). Esse valor mostra boa consistência interna do questionário e a similaridade entre os coeficientes mostra sua estabilidade nessas variáveis.

Tabela 19 - Valores do coeficiente alfa de Cronbach entre os dois Grupos.

Fase	α de Cronbach	
	Betanecol	Placebo
1	0,7843	0,8645
2	0,7003	0,7983
3	0,8480	0,8771
Geral		0,8299

5.11.2 Comparação entre os Grupos em Cada Fase

Fase 1: Dos 97 pacientes, 97 (48 do Grupo betanecol e 49 do Grupo placebo) responderam o QQV-UW nesta fase. O escore médio global para o Grupo betanecol foi 80,2% comparado com 76,8% para o Grupo placebo ($p=0,276$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os Grupos para nenhum dos 12 domínios (Tabelas 20 e 21).

Fase 2: Nesta fase, 90 pacientes (44 alocados no Grupo betanecol e 46 no placebo) responderam o QQV-UW. Também não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos em relação ao escore médio global (Grupo betanecol foi 63,9% e 62,6% no Grupo placebo, $p=0,565$). Analisando cada um dos 12 domínios separadamente, o valor médio para o domínio mastigação foi significativamente inferior no Grupo placebo ($p=0,041$). Nos demais domínios não foram observados diferenças significativas (Tabelas 20 e 21).

Fase 3: Um total de 88 pacientes respondeu o QQV-UW nesta fase. Observamos uma melhora na pontuação média global em ambos os Grupos comparado com a fase 2 do estudo. Entretanto, também não houve diferença significativa do escore médio global entre os Grupos nesta Fase 3 (Grupo betanecol foi 69,5 e o Grupo placebo foi 66,1, $p=0,346$). Em relação aos 12 domínios, o Grupo placebo apresentou escore significativamente pior em relação à saliva ($p=0,009$) comparado ao Grupo betanecol. E existe

indicativa de que os pacientes do Grupo placebo apresentam pior escore em relação à mastigação ($p=0,067$) (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20 - Média dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos nas 3 fases.

Questão	Betanecol			Placebo		
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 1	Fase 2	Fase 3
1. Dor	81,1	70,2	81,6	73,9	64,3	79,5
2. Aparência	80,6	70,68	74,4	78,9	76,8	76,3
3. Atividade	82,8	66,7	73,2	77,2	70,2	70,5
4. Recreação	79,0	64,9	69,6	77,2	68,8	69,9
5. Deglutição	86,4	59,6	62,0	76,4	55,6	66,0
6. Mastigação	65,0	48,2	64,6	66,7	31,8	47,9
7. Fala	83,8	79,5	81,1	80,5	77,1	72,7
8. Ombro	85,2	82,6	80,2	80,7	82,6	78,7
9. Paladar	86,7	28,5	50,1	81,9	20,5	44,4
10. Saliva	91,9	62,7	54,7	90,4	55,6	39,3
11. Humor	72,2	64,9	72,6	72,2	69,1	74,4
12. Ansiedade	68,3	68,4	69,9	64,6	65,9	73,6
Escore Médio	80,2	63,9	69,5	76,8	62,6	66,1

A Tabela 21 apresenta análise comparativa dos escores médios globais do QQV-UW em ambos os grupos nas 3 fases do estudo. Quanto mais próxima a média de 100, melhores são os resultados dos domínios.

Tabela 21 - Comparação entre os Grupos em relação à média global dos 12 domínios do UW-QOL nas 3 fases do estudo.

Grupos	Fase 1			Fase 2			Fase 3		
	Média global	DP	p ¹	Média global	DP	p ²	Média global	DP	p ³
Betanecol	80,2	12,9	0,276	63,9	8,9	0,565	69,5	15,5	0,346
Placebo	76,8	16,8		62,6	12,6		66,1	16,4	

Legenda: p¹ = Comparação em relação a média Global na Fase 1; p² = Comparação em relação a média Global na Fase 2; p³ = Comparação em relação a média Global na Fase 3; DP = Desvio padrão.

5.11.3 Comparação entre os Índices do QQV-UW (fase 3) e o tipo de Radioterapia em ambos os Grupos

Comparando os escores médios globais do QQV-UW, na Fase 3, não observamos diferença significativa entre os pacientes submetidos à RTC3D com o IMRT. Apesar disso, notamos que os pacientes que foram submetidos ao IMRT, apresentaram melhores escores nos domínios do QQV-UW comparado com a RTC3D (Tabela 22).

Tabela 22 - Comparação entre o tipo de RT e a média global dos 12 domínios do QVU-UW em ambos os Grupos, na Fase 3.

Questão	Betanecol			Placebo		
	RTC3D	IMRT	p ¹	RTC3D	IMRT	p ²
1. Dor	79,3	86,8	0,264	79,8	91,2	0,098
2. Aparência	75,0	75,0	1,000	67,7	77,9	0,060
3. Atividade	73,9	73,5	0,958	63,5	79,4	0,074
4. Recreação	69,6	70,6	0,900	71,5	80,9	0,087
5. Deglutição	62,4	62,9	0,946	59,8	72,8	0,110
6. Mastigação	59,5	58,8	0,951	51,3	67,6	0,086
7. Fala	78,4	82,5	0,545	68,1	82,5	0,071
8. Ombro	76,8	82,5	0,550	75,0	86,4	0,157
9. Paladar	47,8	64,8	0,081	38,8	53,0	0,087
10. Saliva	55,0	54,8	0,982	41,7	37,1	0,522
11. Humor	69,6	77,9	0,334	68,8	80,9	0,179
12. Ansiedade	71,1	66,8	0,628	66,8	84,4	0,056
Escore Médio	68,1	71,4	0,521	62,73	74,5	0,345

Legenda: p¹ = Comparação entre os Grupos betanecol-3D e betanecol-IMRT; p² = Comparação entre os Grupos placebo-3D e placebo-IMRT; RTC3D= Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe.

5.12 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos foram avaliados em todos os pacientes de acordo com os critérios do Instituto Nacional de Câncer - Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos, v 3.0. Os pacientes, de ambos os grupos, foram questionados sobre os possíveis efeitos e sua intensidade, semanalmente durante toda a radioterapia e por mais 1 mês após o término do tratamento (média de 11 semanas). As Figuras 7 e 8 (gráfico de Pareto dos efeitos adversos para os dois grupos), considera as 11 semanas de avaliação. Em ambos os Grupos, náusea foi o principal efeito adverso. O

segundo principal efeito adverso do Grupo betanecol foi poliúria, enquanto que para o Grupo placebo foi vômito. Em ambos os Grupos, os pacientes apresentaram quadro de náusea e vômito apenas no período de infusão da quimioterapia. Nenhum paciente foi excluído do estudo devido ao efeito adverso.

Comparando os dois Grupos, encontramos significância apenas com náusea e poliúria. O Grupo placebo teve maior frequência de náusea ($p = 0,047$) e o Grupo betanecol maior frequência de poliúria ($p=0,002$) (Figuras 7 e 8).

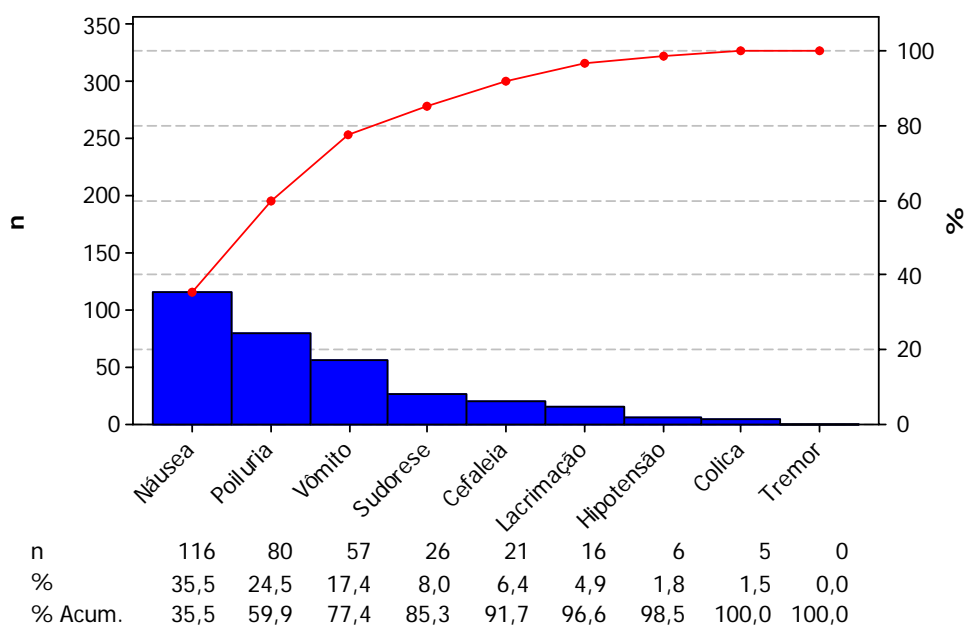


Figura 7 - Efeitos adversos no Grupo betanecol avaliados durante as 11 semanas.

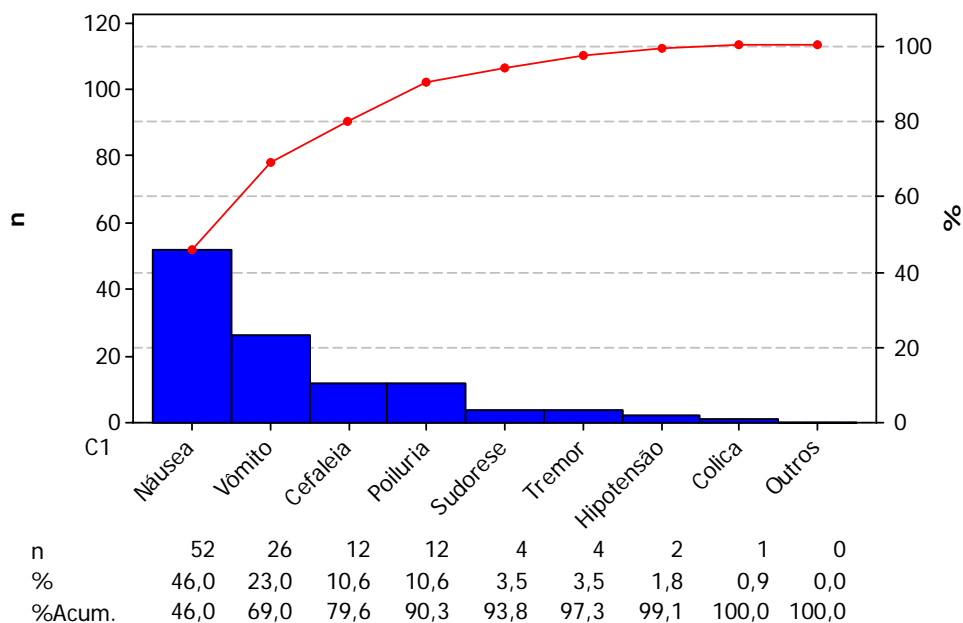


Figura 8 - Efeitos adversos no Grupo placebo avaliados.

5.13 AVALIAÇÕES DAS TERAPIAS UTILIZADAS PELOS PACIENTES

Não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos em relação às terapias água bicarbonatada, maalox, cariax, protetor labial, laser, vitamina E, anti-inflamatório, antidepressivo, hipertensivo, anestésico e ansiolítico ($p > 0,05$) (Figura 9 e 10). O Grupo betanecol apresentou maior frequência de antifúngico tópico ($p = 0,034$) e analgésico ($p = 0,003$). E o Grupo placebo apresentou maior frequência de saliva artificial ($p < 0,001$), antifúngico sistêmico ($p = 0,047$) e omeprazol ($p < 0,001$).

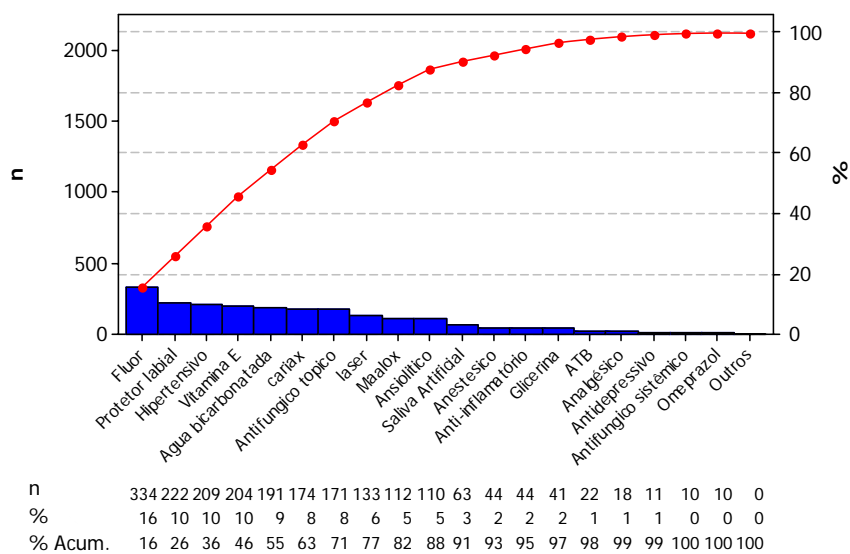


Figura 9 - Avaliação das terapias utilizadas no Grupo betanecol durante as 11 semanas.

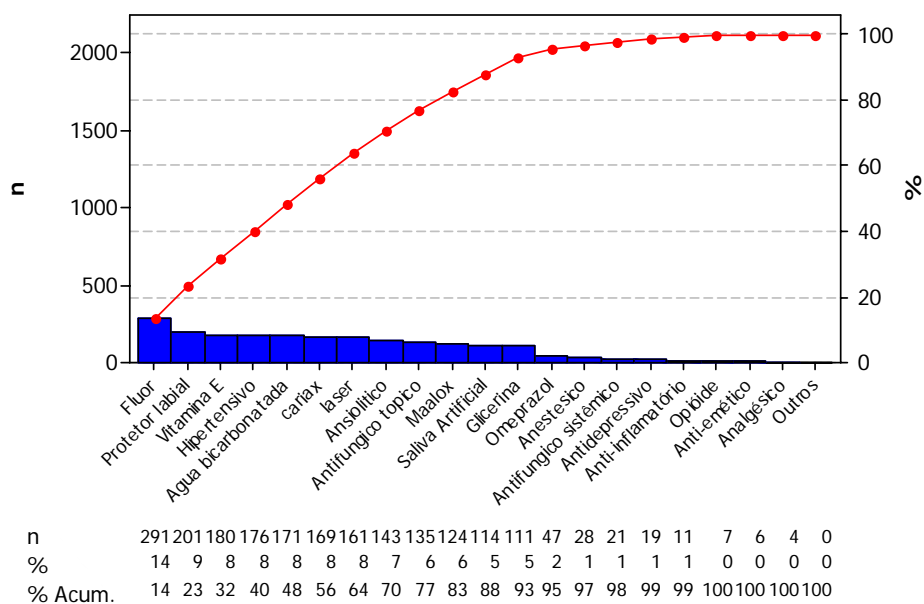


Figura 10 - Avaliação das terapias utilizadas no Grupo placebo durante as 11 semanas.

6 DISCUSSÃO

A xerostomia é uma das morbidades mais frequentes que acometem pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço com significativo impacto na qualidade de vida (COOPER et al. 1995; JELLEMA et al. 2007). A prevalência da xerostomia e suas complicações justificam a necessidade de serem estabelecidos métodos preventivos (EISBRUCH et al. 2001; LEE et al. 2002; JENSEN et al. 2003). Atualmente, estudos visam promover cada vez mais melhora na qualidade de vida dos pacientes durante e após o término do tratamento oncológico (SCARANTINO et al. 2006; FANG et al. 2006). Entretanto, apesar disto, prevenir ou minimizar a xerostomia radio-induzida ainda permanece objeto de estudo para os pesquisadores.

Dentre os métodos preventivos para xerostomia descritos na literatura, as drogas sialogogas têm sido amplamente discutidas entre os autores (VALDEZ et al. 1993a; ZIMMERMAN et al. 1997; HADDAD et al. 2002; JHAM et al. 2007). Vários estudos avaliaram o uso profilático da pilocarpina na redução da intensidade da xerostomia e disfunção glandular (VALDEZ et al. 1993a; ZIMMERMAN et al. 1997; LAJTMAN et al. 2000; HADDAD et al. 2002; WARDE et al. 2002; GORNITSKY et al. 2004; SCARANTINO et al. 2006; BURLAGE et al. 2008). Entretanto, de acordo com a literatura levantada, apenas um estudo utilizou o cloreto de betanecol concomitante a RT e comparou com pacientes em uso de saliva artificial (JHAM et al. 2007). Neste contexto, o nosso trabalho é o primeiro estudo

randomizado duplo-cego que avaliou a eficácia do cloreto de betanecol na proteção das glândulas salivares durante a RTC3D ou IMRT em região de cabeça e pescoço.

O mecanismo exato de proteção desta droga na glândula salivar ainda permanece obscuro. Alguns estudos sugerem que os sialogogos causam depleção dos metais pesados encontrados nos grânulos secretórios das células serosas, os quais são os responsáveis pelo dano glandular, pois permitem a peroxidação lipídica da membrana e subsequente apoptose das células serosas após a irradiação (COOPER et al. 1995; ZIMMERMAN et al. 1997; COPPES et al. 1997b). Por outro lado, teorias mais recentes apontam que estas drogas quando administradas previamente à radiação, estimulam o SNA a liberar neurotransmissores os quais vão competir com os radicais livres e os peróxidos pelo mesmo receptor muscarínico da membrana celular, permitindo assim, a sinalização da cascata de secreção salivar e consequentemente um remanescente glandular ativo (KONINGS et al. 2005).

Sabe-se que a intensidade da xerostomia e hipossalivação depende da dose, campo e técnica de radiação, do volume da glândula irradiada, idade e condições clínicas do paciente antes do tratamento (EPSTEIN et al. 1999; JENSEN et al. 2003; JELLEMA et al. 2007). Durante o período do estudo, um total de 97 pacientes foi recrutado e igualmente randomizados nos Grupos betanecol (n=48) ou placebo (n=49). Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos possíveis fatores de risco para xerostomia e/ou hipossalivação entre os Grupos.

O período de utilização dos sialogogos sistêmicos ainda não é estabelecido na literatura. No estudo de VALDEZ et al. (1993a) os pacientes utilizaram a pilocarpina ou placebo iniciando um dia antes da primeira sessão de RT e mantiveram até completar 3 meses de uso da medicação. ZIMMERMAN et al. (1997) e HADDAD et al. (2002) iniciavam no primeiro dia da RxT e mantiveram por mais 3 meses após o tratamento, WARDE et al. (2002) usaram no primeiro dia da radioterapia até 1 mês após o tratamento. Em relação ao betanecol, utilizaram a droga desde o primeiro dia da RT até o último dia do tratamento. No presente estudo, todos os pacientes ingeriram o betanecol ou placebo desde o primeiro dia da RT até 1 mês após o tratamento. Diante disso, o tempo ideal de uso profilático dos sialogogos precisa ser definido. Alguns estudos afirmam que quanto maior o tempo de tratamento, melhores os resultados para redução da intensidade da xerostomia e hipossalivação (HORIOT et al. 2000).

A xerostomia radio-induzida é frequentemente relatada pelos pacientes nas primeiras semanas da RT, com dose média entre 2-10 Gy (EPSTEIN et al. 1999). No nosso estudo, observamos que 7 dias após o início do tratamento (dose média de 10 Gy), a maioria dos pacientes de ambos os grupos (55,80% no Grupo betanecol e 75,50% no Grupo placebo) já referia algum grau de xerostomia, confirmando assim, os achados da literatura em relação ao dano agudo da irradiação nos tecidos glandulares (COPPEES et al. 1997a; NAGLER et al. 2002; JENSEN et al. 2003). Estes achados são similares aos do estudo de JHAM et al. (2007), onde a queixa de xerostomia já estava presente na maioria dos pacientes durante as duas

primeiras semanas de radioterapia (50,0% no Grupo do betanecol e 45,0% no Grupo com Saliva artificial).

Analisando os resultados da incidência de xerostomia durante e logo após o término da RT, mais de 90% dos pacientes terminaram o tratamento referindo esta complicação, não havendo assim, diferença estatística entre os Grupos. Apesar disto, ressaltamos que os pacientes do Grupo placebo apresentaram xerostomia significativamente mais severa comparada com os pacientes do Grupo betanecol ($p=0,003$). Estes resultados apontam que o uso do betanecol preventivo parece não interferir na incidência da xerostomia radio-induzida, entretanto, exerce um papel importante no grau de intensidade desta complicação. Resultados similares foram encontrados em estudos profiláticos com pilocarpina (VALDEZ et al. 1993a); e amifostina (WASSWRMAN et al. 2005), onde foi observado importante impacto na diminuição da intensidade da xerostomia.

Estudos (EPSTEIN et al. 1999; JHAM et al. 2008) afirmam que a xerostomia radio-induzida também é uma complicação crônica, estando presente em mais de 90% dos pacientes após 6 meses do término da RxT em região cérvico-faciais. Em nosso estudo, 2 meses após o término do tratamento, aproximadamente 95% dos pacientes de ambos os Grupos relataram algum grau de xerostomia, independente do tipo de RT (RTC3D ou IMRT). Vale ressaltar, entretanto, que o Grupo placebo apresentou intensidade significativamente maior quando comparado ao Grupo betanecol, tanto para RTC3D quanto para o IMRT. No estudo de JHAM et al. (2007), com o mesmo tempo de término do tratamento, a incidência da

xerostomia foi menor nos pacientes que utilizaram betanecol. Tais resultados sugerem que o cloreto de betanecol possa apresentar um efeito a longo prazo sob as glândulas salivares, mesmo após a sua interrupção. Entretanto, estudos com tempo maior de acompanhamento são necessários para poder confirmar este real benefício do betanecol.

Em estudos com pilocarpina de forma preventiva, a literatura é controversa em relação ao efeito duradouro pós-irradiação. ZIMMERMAN et al. (1997) verificaram que mesmo após 16 meses pós-RT, os pacientes que utilizaram a pilocarpina profilática apresentaram índices significativamente menores em relação à xerostomia, desconforto, dificuldade para falar, dormir e comer comparado com os pacientes que não usaram. HADDAD et al. (2002) avaliando a xerostomia 6 meses após o tratamento, observaram que os pacientes do Grupo Placebo referiram maior comprimento na escala visual de xerostomia (57 mm) comparado com o Grupo pilocarpina (40,3 mm) ($p=0,02$). Por outro lado, VALDEZ et al. (1993a) verificaram que o impacto nos sintomas orais ocorreu apenas durante o uso da medicação sem diferença estatística após a interrupção da pilocarpina. GORNITSKY et al. (2004) verificaram que o efeito da pilocarpina ocorria apenas durante a radioterapia e que 5 semanas após o tratamento não havia diferença em relação a xerostomia entre os Grupos pilocarpina e placebo.

Em relação à hipossalivação, estudos apontam uma diminuição significativa do fluxo salivar durante e após a radioterapia comparando com a fase pré-tratamento (VALDEZ et al. 1993a; BONAN et al. 2003; MÖLLER et al. 2004). Neste estudo, a hipossalivação foi avaliada em 3 fases: Fase 1

(Pré-RT); Fase 2 (entre 30 – 35 Gy) e Fase 3 (60 dias após a RT). Concordando com a literatura, todos os pacientes de ambos os Grupos apresentaram redução significativa tanto da SNE quanto da SE durante e após a RT. Apesar disso, quando comparamos os Grupos, os pacientes que receberam betanecol apresentaram SNE e SE significativamente maior que o Grupo placebo tanto na Fase 2 quanto na Fase 3.

A eficácia dos sialogogos sistêmicos no aumento do fluxo salivar durante a RT é bastante questionada entre os autores. VALDEZ et al. (1993 a) verificaram que todos os pacientes apresentaram diminuição de fluxo na primeira semana da RT e persistiu até os 12 meses do estudo. No entanto, observaram que os pacientes do Grupo pilocarpina apresentaram fluxo de SE estatisticamente superior quando comparado ao Grupo placebo. Ressaltaram ainda que mesmo com mínimo aumento no volume da saliva, um significativo benefício na redução das complicações orais é alcançado. No estudo de GORNITSKY et al. (2004) não houve diferença no fluxo salivar entre os Grupos pilocarpina ou placebo após 5 semanas do término da RT. SCARANTINO et al. (2006) e JHAM et al. (2007) encontraram diferença estatisticamente significativa apenas para a SNE. No presente trabalho, os pacientes que receberam betanecol apresentaram tanto a SNE quanto a SE significativamente maior que o Grupo placebo tanto durante quanto 3 meses após a RT. Tais diferenças nos resultados podem ser explicadas pelo fato de que todos os pacientes dos estudos citados acima realizaram radioterapia convencional externa em campos cérvico-faciais, o que implica em maior dose em grande parte do volume glandular. No presente trabalho, 53,60%

dos pacientes realizaram RTC3D e 46,39% o IMRT, sendo distribuídos igualmente em ambos os Grupos.

Com o uso destas técnicas de RT mais precisas foi possível verificar, em nosso estudo, a distribuição da dose de radiação em 25%, 50%, 75% e 100% do volume das glândulas parótidas e submandibulares de ambos os Grupos e correlacionar com o tipo de RT e influência no fluxo salivar. Concordando com a literatura, observamos que os pacientes de ambos os Grupos que foram submetidos ao IMRT, receberam doses médias em todos os volumes das glândulas parótidas significativamente inferiores quando comparado com a RTC3D (CHAO et al. 2001; FANG et al. 2006). Apesar de não encontrarmos diferença significativa, após 2 meses do término da RT, os pacientes que fizeram o IMRT tiveram uma tendência a apresentar maiores índices de SNE comparado com a RTC3D, independente do uso ou não do betanecol. Entretanto, os pacientes do Grupo Betanecol que fizeram o IMRT, apresentaram tanto a SNE quanto a SE significativamente maior que os pacientes do Grupo Placebo-IMRT e também dos pacientes que fizeram a RTC3D. Tais achados sugerem que o betanecol deve atuar melhor nas glândulas salivares fora do campo de radiação ou naquelas que recebem menores doses de radiação protegidas pelo IMRT.

Esta correlação entre o mecanismo de ação das drogas sialogogas e o campo de radiação é controverso na literatura. VALDEZ et al. (1993b) sugeriram que a pilocarpina estimula as glândulas salivares remanescentes fora do campo de radiação. HORRIOT et al. (2000) afirmam que a pilocarpina estimula primariamente as glândulas salivares menores não

irradiadas, com aumento na secreção mucosa e conseqüente lubrificação oral. No entanto, ZIMMERMAN et al. (1997), HADDAD et al. (2002) e BURLAGE et al. (2008) enfatizam que a pilocarpina também age estimulando as glândulas irradiadas.

Nos últimos anos, várias pesquisas avaliaram o efeito protetor do IMRT na função glandular com significativo impacto na preservação do fluxo parotídeo e redução na incidência e severidade da xerostomia e hipossalivação (PARLIAMENT et al. 2004; BRAAM et al. 2006). Apesar disto, outros autores observam uma manutenção na queixa da xerostomia mesmo após o IMRT (EISBRUCH et al. 2001; CHAO et al. 2001; SAARILAHTI et al. 2006). Estes estudos relataram que uma questão importante no esforço para reduzir a xerostomia é poupar também a glândula submandibular do campo de radiação. Isso pode ser explicado porque a mucina, mais sintetizada pelas glândulas submandibulares, é responsável pela lubrificação da cavidade oral (PEDERSEN et al. 2002). Com isso, podemos tentar explicar a alta incidência de xerostomia entre os nossos pacientes, pois, independente do tipo de RT (RTC3D ou IMRT), não houve diferença na distribuição de dose nas glândulas submandibulares, pois as mesmas faziam parte do alvo a ser tratado. Outra forma de tentarmos explicar é em relação ao tempo de avaliação pós-RT, pois estudos apontam que após 1 a 2 anos do tratamento com o IMRT, os pacientes relatam melhoras significativas em relação a xerostomia (LEE et al. 2002; KWONG et al. 2004). O nosso estudo, entretanto, avaliou os pacientes até 3 meses após o término da RT.

Ainda neste contexto, estudos têm avaliado se o IMRT, através da modulação dos feixes de radiação e da combinação dos múltiplos campos, consegue poupar também as glândulas submandibulares de altas doses de radiação (SAARILAHTI et al. 2006). Os autores observaram que embora consiga minimizar a dose em parte da glândula submandibular através do IMRT e conseqüentemente reduzir a queixa de xerostomia, este método apresenta como desvantagem uma possível recorrência loco-regional no campo do lado da glândula poupada (BUSSELS et al. 2004). Por isso, deve ser indicado para pacientes selecionados para não comprometer o controle do tumor.

Pesquisas recentes avaliam a transposição da glândula submandibular contralateral para o espaço submental na tentativa de prevenir xerostomia (JHA et al. 2000; PATHAK et al. 2004; RIEGER et al. 2005; AL-QAHTANI et al. 2006). Esta nova técnica tem demonstrado um bom potencial para preservar a função salivar e prevenir xerostomia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (JHA et al. 2000; PATHAK et al. 2004; RIEGER et al. 2005; AL-QAHTANI et al. 2006). No entanto, todos os autores são unânimes em relação à cautelosa seleção dos pacientes e aos critérios de elegibilidade (carcinoma epidermóide de laringe, orofaringe ou hipofaringe; ausência clínica e radiológica de gânglios no pescoço contralateral e sobrevivência ≥ 1 ano).

Vale ressaltar, que 42 pacientes deste estudo (22 do Grupo do Betanecol e 20 do Grupo Placebo) realizaram esvaziamento cervical pré-RT, com envolvimento da glândula submandibular correspondente. A ressecção

da glândula submandibular durante o esvaziamento cervical é um procedimento cirúrgico amplamente realizado e bem estabelecido no controle de metástases cervicais (KOWALSKI et al. 1993; FERLITO et al. 2009). Analisando pacientes submetidos à ressecção da glândula submandibular durante o esvaziamento cervical, em estudo prévio (JAGUAR et al. 2010) (Anexo 9), notamos que os índices de SNE (pré-RT) foram estatisticamente menores comparados com os pacientes não-operados, enfatizando assim, a importância da glândula submandibular na produção da SNE (HUMPHREY et al. 2001). Apesar disso, notamos que as glândulas salivares remanescentes dos pacientes operados apresentaram função salivar similar às glândulas submandibulares dos pacientes não operados (JAGUAR et al. 2010) (Anexo 9). Portanto, o uso do cloreto de betanecol nestes pacientes não deve ser uma limitação já que a resposta ao estímulo e consequente aumento na produção de saliva dependem da área preservada do parênquima glandular (COPPES et al. 2001).

Correlação entre a dose, o campo de radiação e o fluxo salivar já são bem estabelecidos na literatura. VALDEZ et al. (1993b) compararam o fluxo salivar dos pacientes que receberam dose ≤ 50 Gy com àqueles com dose ≥ 68 Gy. Os autores observaram redução significativa do fluxo salivar nos pacientes com dose ≥ 68 Gy comparado aos com dose ≤ 50 Gy ($p=0,025$). E, as glândulas que haviam sido irradiadas parcialmente apresentaram melhor função salivar residual quando comparadas com as glândulas irradiadas integralmente. No estudo de SOMEYA et al. (2003), os pacientes que receberam dose acima de 40 Gy, apresentaram a SNE próxima a zero.

BONAN et al. (2003) verificaram que os fluxos de SNE foram menores nos pacientes que tiveram as parótidas totalmente incluídas no campo de radiação comparado com o Grupo controle. Concordando com estes estudos, nossos resultados apontam que os pacientes que tiveram as glândulas parótidas recebendo dose média superior a 35 Gy apresentaram os piores índices de hipossalivação (grau 3).

Apesar de bem estabelecido na literatura como método que mensura o volume total da saliva, a sialometria não é indicada para avaliar a disfunção de uma glândula salivar específica (VALDES OLMOS et al. 1994). Diante disso, todos os pacientes realizaram a cintilografia das glândulas salivares nas 3 Fases do estudo. O nosso maior desafio, no entanto, foi padronizar uma metodologia específica, segura e precisa, através da cintilografia das glândulas salivares com imagens estáticas para esta população com câncer de cabeça e pescoço pré-RT, já que não é descrito na literatura (JAGUAR et al. submetido).

Analisando os dados dos exames de cintilografia, durante e após a RT, observamos uma redução significativa nos índices de excreção tanto das parótidas quanto das submandibulares em ambos os Grupos, concordando assim, com o estudo de VALDES OLMOS et al. (1994), onde afirmaram que o padrão de excreção é o parâmetro mais sensível e o primeiro a se tornar evidentemente reduzido após altas taxas de radiação. Os autores sugerem ainda que esta diminuição na capacidade excretora da glândula leva à xerostomia aguda, pois a saliva produzida não é drenada para a boca.

Apesar desta redução na função glandular induzidos pela RT, notamos que os pacientes do Grupo Betanecol apresentaram melhores índices tanto para captação quanto para excreção comparado com o Grupo Placebo. Resultados similares foram obtidos no estudo profilático com amifostina, conduzido por RUDAT et al. (2008). Estes autores observaram que a média tanto de captação quanto de excreção das glândulas foram estatisticamente melhores no Grupo com amifostina comparado com o Grupo sem amifostina.

Visando correlacionar os resultados da cintilografia com o tipo de RT, observamos que os pacientes do Grupo Betanecol e submetidos ao IMRT, apresentaram 2 meses após a RT (Fase 3), médias de captação e excreção, tanto para as parótidas quanto para as submandibulares, estatisticamente maiores comparado ao Placebo-IMRT e também aos pacientes submetidos a RTC3D (com ou sem droga), enfatizando, assim, que o betanecol deve atuar ainda melhor nas glândulas salivares fora do campo de radiação ou naquelas que receberam menores doses.

Em relação a qualidade de vida, autores apontam a importância da aplicação de questionários que abordem as diversas funções relacionadas com o cotidiano dos pacientes, pois através destes, é possível mensurar o impacto da doença, do tratamento e das possíveis complicações do ponto de vista do paciente (VARTANIAN et al. 2006; JELLEMA et al. 2007). O questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQV-UW) foi especificamente desenhado para câncer de cabeça e pescoço, sendo o instrumento mais utilizado na literatura para estes pacientes,

validado para a língua portuguesa por VARTANIAN et al. (2006), com resultados satisfatórios.

No nosso estudo, todos os pacientes responderam o QQV-UW durante as 3 fases do estudo. Os resultados apontam uma diminuição significativa do escore global de qualidade de vida em ambos os Grupos durante a RT. No entanto, foi observado que a mastigação foi significativamente inferior no Grupo placebo ($p < 0,044$) comparado com o Grupo betanecol, concordando, assim, com os achados de GORNITSKY et al. (2004), que apesar de verificarem diminuição significativa da qualidade de vida entre os Grupos pilocarpina e placebo durante a RT, o Grupo pilocarpina apresentou discreta melhora nos sintomas orais.

Analisando os resultados do QQV-UW, 2 meses após a RT, notamos que os pacientes do Grupo placebo apresentam pior escore em relação à presença de saliva ($p = 0,009$) e à mastigação ($p = 0,071$) quando comparado ao Grupo betanecol. Vale ressaltar, que o Grupo placebo apresentou maior frequência em relação ao uso de antifúngico sistêmico ($p = 0,047$) e saliva artificial ($p < 0,001$) comparado ao Grupo betanecol, concordando, assim, com VALDEZ et al. (1993a), onde afirmam que o mínimo aumento no volume da saliva, pode levar a um importante benefício na redução das complicações orais. Tais achados sugerem, portanto, que o betanecol oferece relativo ganho no volume de saliva ao comparado ao Grupo placebo, podendo, assim, ter papel importante em uma melhor qualidade de vida.

Esta correlação entre uso profilático de drogas sialogogas e uma melhora na qualidade de vida é discutida entre os autores. ZIMMERMAN et

al. (1997) verificaram que os pacientes que utilizaram a pilocarpina apresentaram índices significantivamente menores em relação à xerostomia, desconforto, dificuldade para falar, dormir e comer comparados com os pacientes que não usaram. Por outro lado, WARDE et al. (2002) não verificaram melhora na qualidade de vida com o uso da pilocarpina. E no estudo de SCARANTINO et al. (2006), os autores questionam o real benefício do uso profilático da pilocarpina, pois apesar do benefício alcançado em relação ao aumento do fluxo de SNE e queixa da xerostomia, não houve correlação com melhora da qualidade de vida e a droga oferece comorbidades.

Visando correlacionar o tipo de RT e o impacto na qualidade de vida dos pacientes, FANG et al. (2006) não observaram diferença em nenhum domínio do QVQ comparando à RTC3D com o IMRT. No nosso estudo, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, os pacientes que foram submetidos ao IMRT, em ambos os Grupos, apresentaram melhores escores nos domínios do QVQ-UW comparado com a RTC3D, independente do uso da droga. Tais achados sugerem que nem sempre o paciente correlaciona volume salivar com queixa de xerostomia e qualidade de vida.

Em relação aos efeitos adversos do betanecol, sabe-se que os sialogogos são drogas dose-dependentes. Portanto, quanto maior a quantidade da dose ministrada, maior os efeitos adversos. Considerando a dose do cloreto de betanecol para tratamento de xerostomia, EPSTEIN et al. (1994) e GORSKY et al. (2004) administraram 25 mg, três vezes ao dia durante 2 semanas e nos pacientes que tiveram mínimo ou nenhuma

melhora no fluxo salivar, aumentaram a dose para 50 mg, três vezes ao dia. No estudo profilático do betanecol conduzido por JHAM et al. (2007), o betanecol foi usado 25 mg 3x/dia, perfazendo um total de 75 mg por dia. Em nenhum destes estudos foram observados efeitos adversos severos. No entanto, outros autores colocam que a dose efetiva máxima diária para nenhum ou mínimos efeitos colaterais é de 50 mg por dia. No nosso estudo, os pacientes utilizaram 1 comprimido de 25 mg, duas vezes ao dia, totalizando assim, 50 mg/dia. Observamos uma significância apenas em relação à náusea e poliúria. O Grupo placebo teve maior frequência de Náusea ($p = 0,047$) e o Grupo betanecol maior frequência de Poliúria ($p=0,002$). Nenhum paciente foi excluído do estudo devido aos efeitos adversos. Tais achados estão de acordo com estudos prévios, onde os efeitos adversos do cloreto de betanecol são considerados raros e aceitáveis (GORSKY et al. 2004; JHAM et al. 2007).

Baseado nos nossos achados, pode-se afirmar que o benefício do uso profilático do betanecol foi principalmente em relação a estimulação da função glandular e não como protetor de glândula. Entretanto, estudos mais esclarecedores sobre os mecanismos relacionados ao papel profilático do cloreto de betanecol durante a RT em região de cabeça e pescoço assim como, tempo de utilização, dose e efeitos a longo prazo são necessários para que possamos oferecer uma melhor qualidade de vida para estes pacientes.

7 CONCLUSÕES

- 1 O uso profilático do betanecol durante a RTC3D ou IMRT em região de cabeça e pescoço, reduziu clinicamente a intensidade da xerostomia;
- 2 Os pacientes que usaram o betanecol apresentaram resultados promissores em relação ao fluxo salivar, observado tanto na sialometria quanto na cintilografia das glândulas salivares comparado ao placebo. Vale ressaltar, que estes resultados foram ainda melhores nos pacientes que usaram o betanecol e foram submetidos ao IMRT;
- 3 Os efeitos adversos do cloreto de betanecol foram considerados poucos e aceitáveis;
- 4 Pacientes que fizeram uso do betanecol apresentaram índice estatisticamente significativo em relação ao domínio saliva do QQV-UW e uma indicativa de melhor escore para mastigação, comparado ao Grupo placebo, podendo assim, ter impacto importante na qualidade de vida.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abok K, Brunk U, Jung B, Ericsson J. Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland. **Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol** 1984; 4:443-60.

Al-Qahtani K, Hier MP, Sultanum K, Black MJ. The role of submandibular salivary gland transfer in preventing xerostomia in the chemoradiotherapy patient. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2006; 101:753-6.

Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. **Semin Radiat Oncol** 2003; 13:62-72.

Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. **Aust Dent J** 2001; 46:88-94.

Anné PR, Machtay M, Rosenthal DI, et al. A Phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 67:445-52.

Bardow A, Moe D, Nyvad B, Nauntofte B. The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. **Arch Oral Biol** 2000; 1:1-12.

Berk LB, Shivnani AT, Small W Jr. Pathophysiology and management of radiation-induced xerostomia. **J Support Oncol** 2005; 3:191-200.

Bernardi R, Perin C, Becker FL, et al. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. **Braz J Med Biol Res** 2002; 35:105-10.

Bonan PR, Pires FR, Lopes MA, Di Hipólito O Jr. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. **Pesqui Odontol Bras** 2003; 17:156-60.

Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 66:975-80.

Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? **Lancet Oncol** 2003; 4:378-81.

Burlage FR, Roesink JM, Faber H, et al. Optimum dose range for the amelioration of long term radiation-induced hyposalivation using prophylactic pilocarpine treatment. **Radiother Oncol** 2008; 86:347-53.

Bussels B, Maes A, Hermans R, Nuyts S, Weltens C, Van den Bogaert W. Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer. **Radiother Oncol** 2004; 72:119-27.

Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 4:907-16.

Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of Radiation Therapy in the head and Neck Region. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995, 5:1141-64.

Coppes RP, Vissink A, Zeilstra LJ, Konings AW. Muscarinic receptor stimulation increases tolerance of rat salivary gland function to radiation damage. **Int J Radiat Biol** 1997a; 5:615-25.

Coppes RP, Zeilstra LJ, Vissink A, Konings AW. Sialogogue-related radioprotection of salivary gland function: the degranulation concept revisited. **Radiat Res** 1997b; 3:240-7.

Coppes RP, Zeilstra LJW, Kapinga HH, Konings AWT. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. **Br J Cancer** 2001; 85:1055-63.

Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika** 1951; 16:297-335.

Demangeat R, Didon-Poncelet A, Cherfan J, Demangeat JL. Stimulated salivary pertechnetate clearance revisited: correlation with dynamic scintigraphic indices in Sicca syndrome. **Clin Nucl Med** 2001; 25:888-94.

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

Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. **Br Dent J** 1992; 8:305-12.

Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? **Semin Radiat Oncol** 2003; 3:226-34.

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, Ten Haken RK, Kim HM, et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 3:577-87.

Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, et al. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 2:469-80.

Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, Le ND, Silverman S Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1994; 6:610-4.

Epstein JB, Emerton S, Lunn R, Le N, Wong FL. Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Oral Oncol** 1999; 35:33-9.

Fang FM, Chien CY, Tsai WL, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72:356-64.

Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Hasegawa Y, Rinaldo A. Classification of neck dissections: an evolving system. **Auris Nasus Larynx** 2009; 36:127-34.

Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hyposalivation and dry mouth (xerostomia). **Arch Intern Med** 1991; 6:1149-52.

Franzen L, Funegard U, Ericson T. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: a consecutive study of salivary flow and patient discomfort. **Eur J Cancer** 1992; 28:457-62.

Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S Jr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2004, 2:190-5.

Gornitsky M, Shenouda G, Sultanem K, et al. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2004; 98:45-52.

Grisius MM. Salivary Gland dysfunction: a review of systemic therapies. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2001; 92: 156-62.

Haddad P, Karimi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. **Radiother Oncol** 2002; 1:29-32.

Handelman SL, Baric JM, Saunders RH, Espeland MA. Hyposalivatory drug use, whole stimulated salivary flow, and mouth dryness in older, long-term care residents. **Spec Care Dentist** 1989; 9:12-8.

Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. **Radiother Oncol** 2000; 55:233-9.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. **J Prosthet Dent** 2001; 2:162-9.

ICRU Report 50. **Prescripción, registro y elaboración de informes en la terapia con haces de fotones**. Trad. de M V Pacheco. Granada: Sociedad Española de Física Médica, 1999.

ICRU Report 62. **Prescripción, registro y elaboración de informes en la terapia con haces de fotones (Suplemento a ICRU Report 50)**. Trad. de D B Trujillo. Granada: Sociedad Española de Física Médica, 2002.

Jacob RF, Weber RS, King GE. Whole salivary flow rates following submandibular gland resection. **Head Neck** 1996; 18:242-7.

Jaguar GC, Lima ENP, Kowalski LP, Pellizon AC, Carvalho AL, Alves FA. Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients. **Oral Oncol** 2010; 46: 349-54.

Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hyposalivation of the salivary glands in cancer therapy. **Support Care Cancer** 2003; 11: 207-25.

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.

Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000 1:7-11.

Jha N, Seikaly H, Harris J, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. **Radiother Oncol** 2003; 66:283-9.

Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho Mde M, Freire AR. 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

Jham BC, Reis PM, Miranda EL, et al. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. **Clin Oral Investig** 2008; 12:19-24.

Kielbassa AM, Beetz I, Schendera A, Hellwig E. Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. **Eur J Oral Sci** 1997; 105:444-7.

Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. **Oral Dis** 2008; 14:40-4.

Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. **J Clin Oncol** 2000; 18:2226-33.

Kowalski LP, Magrin J, Waksman G, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors: survival results in 212 cases. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1993; 119:958-63.

Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 4:1187-94.

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.

Lajtman Z, Krajina Z, Krpan D, Vincelj J, Borčić V, Popović-Kovacić J. Pilocarpine in the prevention of postirradiation xerostomia. **Acta Med Croatica** 2000; 54:65-7.

Lavelle CLB. **Applied oral physiology**. London: Boston; 1988. Saliva. p.128-41.

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; 1:12-22.

Leek H, Albertsson M. Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients. **Mícron** 2002; 33:153-5.

Lehnert S. Radiobiologia. In: Salvajoli JV, Souhani L, Faria SL, editores. **Radioterapia em oncologia**. São Paulo: MEDSI; 1999. p.91-118.

Malpani BL, Jaiswar RK, Samuel AM. Noninvasive scintigraphic method to quantify unstimulated secretions from individual salivary glands. **Auris Nasus Larynx** 1999; 4:453-6.

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.

Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 1:175-84.

Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **J Am Dent Assoc** 2008; 139 Suppl:35s-40.

Nagler RM. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. **Oral Dis** 2002; 3:141-6.

Nauntofte B. Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. **Am J Physiol**. 1992; 6:23-37.

Ohm KEO, Wahlin Y, Sjoden P. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experience and the occurrence of oral complications. **Supp Care Cancer** 2001; 9: 247-57.

O'Neil MJ. **The merck index: an encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals**. 14th ed. Whitehouse: Merck & Sons; 2006. Bethanechol chloride; p.194.

Pathak KA, Bhalavat RL, Mistry RC, et al. Upfront submandibular salivary gland transfer in pharyngeal cancers. **Oral Oncol** 2004; 40:960-3.

Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity- modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 58:663-73.

Paardekooper GM, Cammelli S, Zeilstra LJ, Coppes RP, Konings AW. Radiation-induced apoptosis in relation to acute impairment of rat salivary glandfunction. **Int J Radiat Biol** 1998; 6:641-8.

Pacholke HD, Amdur RJ, Morris CG, et al. Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy. **Am J Clin Oncol** 2005; 4:351-8.

Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. **Oral Dis** 2002; 3:117-29.

Pereira JCR, editor. **Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais**. 3 ed. São Paulo: EDUSP; 2001. Processamento e análise de variáveis qualitativas; p.77-100.

Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Wong MC, Kwong DL. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Clin Oral Investig** 2003; 4:230-4.

Pasquali L. **Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação**. Rio de Janeiro: Vozes; 2003. Fidedignidade dos testes; p.192-225.

Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. **Radiother Oncol** 2004; 70:261-4.

Rieger J, Seikaly H, Jha N, et al. Submandibular gland transfer for prevention of xerostomia after radiation therapy: swallowing outcomes. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2005; 131:140-5.

Roesink JM, Moerland MA, Hoekstra A, et al. Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head and neck cancer: a prospective study of dose-volume response relationships. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 5:1451-60.

Rudat V, Mütter M, Rades D, et al. Effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. **Radiother Oncol** 2008; 89:71-80.

Saarilahti K, Kouri M, Collan J, et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. **Radiother Oncol** 2006; 78:270-5.

Sangthawan D, Watthanaarpornchai S, Phungrassami T. Randomized double blind, placebo-controlled study of pilocarpine administered during head and neck irradiation to reduce xerostomia. **J Med Assoc Thai** 2001; 84:195-203.

Someya M, Sakata K, Nagakura H, Nakata K, Oouchi A, Hareyama M. The changes in irradiated salivary gland function of patients with head and neck tumors treated with radiotherapy. **Jpn J Clin Oncol** 2003; 33:336-40.

Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. **J Support Oncol** 2006; 4:252-8.

Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. **Laryngoscope** 2001; 111:347-52.

Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. **J Support Oncol** 2004; 2(6 Suppl 3):3-8.

Stephens LC, Ang KK, Schultheiss TE, et al. Target cell and mode of radiation injury in rhesus salivary glands. **Radiother Oncol** 1986; 7:165-74.

Ten Cate AR. **Histologia bucal**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. Glândulas salivares; p.297-322.

Turner RJ. Ion transport related to fluid secretion in salivary glands. In: Vergona K, editor. **The biology of salivary glands**. New Jersey: Telford Press; 1993. p.105-27.

Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. **Head Neck** 2006; 28:1115-21.

Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. **Cancer** 1993a; 71:1848-51.

Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993b; 25:41-7.

Valdes Olmos RA, Keus RB, Takes RP, et al. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. **Cancer** 1994; 12:2886-93.

Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. **Arch Intern Med** 1999; 159:174-81.

Vissink A, Gravenmade EJ, Ligeon EE, Konings WT. A functional and chemical study of radiation effects on rat parotid and submandibular/sublingual glands. **Radiat Res** 1990; 3:259-65.

Vissink A, Kalicharan D, S-Gravenmade EJ, et al. Acute irradiation effects on morphology and function of rat submandibular glands. **J Oral Pathol Med** 1991; 9:449-56.

Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, et al. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 54:9-13.

Wasswrman TH, Brizel DM, Henke M, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2 year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 63:985-90.

Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, Juillard GF. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 3:571-5.

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética



Comitê de Ética em Pesquisa CEP

São Paulo, 31 de julho de 2006.

À
~~Dra. Graziella Chagas Jaguar~~

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 808/06
“Estudo prospectivo do uso do Betanecol na fisiologia de glândulas salivares em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo, em sua última reunião de 25/07/2006, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 28/06/2006, aprovaram a realização do projeto em referência datado de 14 de junho de 2006, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1), Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (apêndice 3) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- ✓ Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos;
- ✓ Orçamento do estudo.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,

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

Orientador: Dr. Fábio de Abreu Alves

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Após receber todas as informações concernentes aos objetivos do presente estudo a ser conduzido, Eu, _____, autorizo participar desta pesquisa que se baseia no sorteio do uso da medicação chamada betanecol visando prevenir secura na boca e diminuição da quantidade de saliva, efeitos freqüentes induzidos pela radioterapia em região de cabeça e pescoço. Estou ciente dos possíveis efeitos colaterais da droga como sudorese, lacrimação, diarréia, tremor, poliúria, rubor em face e câimbra, e que, independente do sorteio (betanecol ou medicação simbólica-placebo) ou de participar ou não do estudo, continuarei recebendo todos os cuidados já estabelecidos para prevenção, controle e amenização dos efeitos colaterais da radioterapia (laserterapia, saliva artificial, vitamina E, maalox, água bicarbonatada, ad-muc, glicerina e flúor) como é de rotina no Departamento de Estomatologia do Hospital do Câncer AC. Camargo. Além disso, autorizo ser submetida aos exames de cintilografia e sialometria das glândulas salivares previamente, durante e após 60 dias do término da radioterapia visando identificar o volume de saliva liberado pelas glândulas e sua correlação com o grau de secura em boca. Estou ciente que o exame de cintilografia é realizado com injeção endovenosa de um radiofármaco necessário para captação da imagem das glândulas salivares, sendo um exame realizado em aproximadamente 30 minutos causando mínimo desconforto e a sialometria é realizada em aproximadamente 15 minutos, sem demais danos. O estudo será conduzido pela pós-graduanda Graziella Chagas Jaguar, telefone (011) 7171-6284, sob a orientação do Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves não sendo obrigatório a participação, pois não há interferência no tratamento do tumor. Todas as informações obtidas serão utilizadas para fins acadêmicos, de ensino e divulgação científica, respeitando-se o código de ética médico e odontológico,

não sendo divulgados dados que possam permitir a identificação dos participantes e os mesmos tem o direito de desistir a qualquer tempo do estudo.

Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer-SP, pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 1117.

São Paulo, ___/_____/____

Assinatura do paciente ou responsável

14. Dose Pontual em glândulas salivares através do DVH:

Glândulas salivares	Dose Volume				Dose Pontual Máxima
	25%	50%	75%	100%	
Parótida D					
Parótida E					
Submandibular D					
Submandibular E					

15. Sialometria (SNE) pré-RXT:

.....
 (0) > 0,2 ml/min → grau 0 ou 1 (1) 0,1- 0,2 ml/min → grau 2 (2) < 0,1 ml/min → grau 3

16. Sialometria (SNE) entre 30-35Gy.....

(0) > 0,2 ml/min → grau 0 ou 1 (1) 0,1- 0,2 ml/min → grau 2 (2) < 0,1 ml/min → grau 3

17. Sialometria (SNE)após 60 dias da RXT:

(0) > 0,2 ml/min → grau 0 ou 1 (1) 0,1- 0,2 ml/min → grau 2 (2) < 0,1 ml/min → grau 3

18. Volume total (g):

19a- SNE: _____ SE: _____ (pré-RxT)

19b- SNE: _____ SE: _____ (30 – 35 Gy)

19c- SNE: _____ SE: _____ (após 60 dias da RxT)

Observações:

Anexo 4 - Avaliação da intensidade da xerostomia de acordo com a escala de EISBRUCH et al. (2003).

RGH: _____	N° Sessão: _____		
DATA: ____/____/____			
Intensidade da Xerostomia			
1- Grau de Xerostomia:.....	<input type="checkbox"/>		
(0) Ausente	(1) Grau 1	(2) Grau 2	(3) Grau 3

Anexo 5 - Dados da Cintilografia das Glândulas Salivares

Grupo A B

Nome:		RGH:	
Pré-RXT			
Dose-pré: Total: Média: Área:	Gld Parót. D (pré): Total: Média: Área:	D (pós): Total: Média: Área:	
Dose-pós: Total: Média: Área:	Gld Parót. E (pré): Total: Média: Área:	E (pós): Total: Média: Área:	
Saliva Pré: Total: Média: Área:	Gld submad.D (pré): Total: Média: Área:	D (pós): Total: Média: Área:	
Saliva Pós: Total: Média: Área:	Gld Submad E (pré): Total: Média: Área:	E (pós): Total: Média: Área:	
Local Inj: Total: Média: Área:	Padrão: Total: Média: Área:		

30 – 35 Gy da Radioterapia			
Dose-pré: Total: Média: Área:	Gld Parót. D (pré): Total: Média: Área:	D (pós): Total: Média: Área:	
Dose-pós: Total: Média: Área:	Gld Parót. E (pré): Total: Média: Área:	E (pós): Total: Média: Área:	
Saliva Pré: Total: Média: Área:	Gld submad.D (pré): Total: Média: Área:	D (pós): Total: Média: Área:	
Saliva Pós: Total: Média: Área:	Gld Submad E (pré): Total: Média: Área:	E (pós): Total: Média: Área:	
Local Inj: Total: Média: Área:	Padrão: Total: Média: Área:		

Após 60 dias da Rdioterapia			
Dose-pré: Total: Média: Área:	Gld Parót. D (pré): Total: Média: Área:	D (pós): Total: Média: Área:	
Dose-pós: Total: Média: Área:	Gld Parót. E (pré): Total: Média: Área:	E (pós): Total: Média: Área:	
Saliva Pré: Total: Média: Área:	Gld submad.D (pré): Total: Média: Área:	D (pós): Total: Média: Área:	
Saliva Pós: Total: Média: Área:	Gld Submad E (pré): Total: Média: Área:	E (pós): Total: Média: Área:	
Local Inj: Total: Média: Área:	Padrão: Total: Média: Área:		

Anexo 6 - Artigo 1 - Submetido à Head and Neck

1
2
3 **^{99m}TC-PERTECHNETATE SALIVARY GLAND SCINTIGRAPHY AND SALIVARY**
4
5 **FLOW VALUES FOR HEAD AND NECK CANCER PATIENTS PRIOR TO**
6
7 **RADIOTHERAPY**
8
9

10 *Graziella Chagas Jaguar¹ DDS, André Lopes Carvalho, AL2 MD PhD, Antônio
11 Carlos Pellizon³ MD PhD, Eduardo Nóbrega Pereira Lima⁴ MD PhD, Marcelo
12 Cacicchioli⁴ MD, Fábio de Abreu Alves¹ DDS PhD
13
14
15
16
17
18
19

20 ¹Stomatology Department - Hospital A.C Camargo, São Paulo, Brazil. ²Head and
21 Neck Department – Hospital do Câncer de Barretos, São Paulo,
22 Brazil. ³Radiotherapy Department - Hospital A.C Camargo, São Paulo, Brazil.
23
24
25
26
27 ⁴Nuclear Medicine Department - Hospital A.C Camargo, São Paulo, Brazil
28
29
30
31

32 **Corresponding author:**
33

34 * Graziella Chagas Jaguar
35

36 Departamento de Estomatologia – Hospital do Câncer AC Camargo
37

38 R: Prof. Antônio Prudente, 211
39

40 Bairro: Liberdade
41

42 São Paulo, SP, Brazil
43

44 CEP: 01509-900
45

46 Phone +55-11-2189-5129
47

48 Fax +55-11-2189-5088
49

50 Email: graziaju@yahoo.com.br
51
52

53 Date of submission: 02/08/10
54
55
56
57
58
59
60

Anexo 7 - Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington

Este questionário pergunta sobre sua saúde e qualidade de vida **durante os últimos sete dias**. Por favor, responda a todas as questões marcando uma alternativa para cada questão.

1. Dor (marque uma alternativa [x])

- Eu não tenho dor
- Há dor leve não necessitando de medicação
- Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente
- Eu tenho dor severa controlada somente com medicamentos controlados
- Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa [x])

- Não há mudança na minha aparência
- A mudança na minha aparência é mínima
- Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo
- Eu me sinto desfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência
- Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa [x])

- Eu estou tão ativo quanto sempre estive
- Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não frequentemente
- Eu estou frequentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades embora eu ainda saia de casa
- Eu não saio de casa porque eu não tenho força
- Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa [x])

- Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa
- Há poucas coisas que eu não posso fazer, mas eu ainda saio de casa para me divertir
- Há muitas vezes que eu gostaria de sair mais de casa, mas eu não estou bem para isso
- Há limitação severa para o que eu posso fazer, geralmente eu fico em casa e assisto TV
- Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa [x])

- Eu posso engolir tão bem como sempre
- Eu não posso engolir algumas comidas sólidas
- Eu posso engolir somente comidas líquidas
- Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca

6. Mastigação (marque uma alternativa [x])

- Eu posso mastigar tão bem como sempre
- Eu posso comer alimentos sólidos leves mas não consigo mastigar algumas comidas
- Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

7. Fala (marque uma alternativa [x])

- Minha fala é a mesma de sempre
- Eu tenho dificuldade para dizer algumas palavras mas eu posso ser entendido mesmo ao telefone
- Somente minha família e amigos podem me entender
- Eu não sou entendido pelos outros

8. Ombro (marque uma alternativa [x])

- Eu não tenho problemas com meu ombro
- Meu ombro é endurecido mas isto não afeta minha atividade ou força
- Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho
- Eu não posso trabalhar devido problemas com meu ombro

9. Paladar (marque uma alternativa [x])

- Eu sinto sabor da comida normalmente
- Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente
- Eu posso sentir o sabor de algumas comidas
- Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

10. Saliva (marque uma alternativa [x])

- Minha saliva é de consistência normal
- Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente
- Eu tenho muito pouca saliva
- Eu não tenho saliva

11. Humor (marque uma alternativa [x])

- Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer
- Meu humor é geralmente bom e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente
- Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

12. Ansiedade (marque uma alternativa [x])

- Eu não estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer

Quais problemas tem sido os mais importantes para você durante os últimos 7 dias?

Marque [x] em até 3 alternativas:

- | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dor | <input type="checkbox"/> Deglutição | <input type="checkbox"/> Paladar |
| <input type="checkbox"/> Aparência | <input type="checkbox"/> Mastigação | <input type="checkbox"/> Saliva |
| <input type="checkbox"/> Atividade | <input type="checkbox"/> Fala | <input type="checkbox"/> Humor |
| <input type="checkbox"/> Recreação | <input type="checkbox"/> Ombro | <input type="checkbox"/> Ansiedade |

QUESTÕES GERAIS

Comparado com o mês antes de você desenvolver o câncer, como você classificaria sua qualidade de vida relacionada à saúde (marque uma alternativa: [x])

- Muito melhor
- Um pouco melhor
- Mais ou menos o mesmo
- Um pouco pior
- Muito pior

Em geral, você poderia dizer que sua qualidade de vida relacionada à saúde nos últimos 7 dias tem sido: (marque uma alternativa [x])

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim
- Muito ruim

De um modo geral a qualidade de vida inclui não somente saúde física e mental, mas também muitos outros fatores, tais como família, amigos, espiritualidade, atividades de lazer pessoal que são importantes para sua satisfação com a vida. Considerando tudo em sua vida que contribui para seu bem-estar pessoal, classifique a sua qualidade de vida em geral durante os últimos 7 dias. (marque uma alternativa: [x])

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim
- Muito ruim

Por favor, descreva quaisquer outros problemas (médicos ou não médicos) que são importantes para sua qualidade de vida e que não tenham sido adequadamente mencionados pelas nossas perguntas (você pode anexar folhas adicionais se necessário).

Instituto Nacional de Câncer- Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos v 3.0

Graus				
Síntomas	1	2	3	4
Náuseas (enjôo)	Leve perda de apetite (alimentação razoável)	Moderada perda de apetite com ↓ da alimentação. Não há significante perda de peso, desidratação ou malnutrição.	Severa perda de apetite. Precisa colocar Sonda	Risco de vida
Vômito	1 vez/ dia	2 – 5 vezes/ dia	≥ 6 vezes/ dia	Risco de vida
Diarréia	Até 4 evacuações por dia	4 – 6 evacuações por dia, evacuações noturnas e cólicas moderadas.	≥ 7 evacuações por dia	Risco de vida
Frequência urinária	Aumento da frequência até 2x do normal	Aumento da frequência maior que 2x do normal em menor tempo	≥ 1vez/hora. Precisa de cateter	-
Rubor em face (face vermelha)	Sem dor	Com dor	-	-
Dor de Cabeça	Leve sem interferir com função. Não precisa de remédio.	Moderada interferindo com função. Precisa de remédio.	Dor severa sem melhora com remédio	Leva a deficiência
Aumento de suor	Leve e ocasional	Toda hora Sempre	-	-
Aumento de lágrima	Aumento do fluxo sem interferir com função	Aumento do fluxo com dor e interferindo com função	-	-
Cólica	Leve Não precisa de remédio	Moderada Precisa de remédio	Severa Precisa de hospitalização	Necessita ir ao hospital e tomar remédio forte para dormir
Tremor	Leve e rápido sem causar dificuldade na realização de alguma atividade	Tremor moderado causando dificuldade na realização de alguma atividade	Tremor severo	Leva a deficiência
Diminuição da pressão	Queda rápida da pressão arterial. Não precisa de remédio	Moderada queda de pressão arterial. Precisa de remédio, mas sem hospitalização.	Severa queda da pressão arterial. Precisa de hospital, mas resolvido rápido.	Hospitalização > 48 horas
Febre	38°C - 39°C	> 39°C - 40°C	> 40°C por um tempo menor que 1 dia.	> 40°C por um tempo maior que 1 dia.

Adaptado do Common Terminology Criteria for Adverse Events – National Cancer Institution - version 3.0 (CTCAE). Site: [http:// www.nci.nih.gov/](http://www.nci.nih.gov/)

Comentários:



Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology

Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients

G.C. Jaguar^{a,*}, E.N.P. Lima^b, L.P. Kowalski^c, A.C. Pellizon^d, A.L. Carvalho^e, F.A. Alves^a

^aStomatology Department – Hospital A.C. Camargo, São Paulo, Brazil

^bNuclear Medicine Department – Hospital A.C. Camargo, São Paulo, Brazil

^cHead and Neck Department – Hospital A.C. Camargo, São Paulo, Brazil

^dRadiotherapy Department – Hospital A.C. Camargo, São Paulo, Brazil

^eHead and Neck Department – Hospital do Câncer de Barretos, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 October 2009

Received in revised form 9 November 2009

Accepted 10 November 2009

Available online 15 March 2010

Keywords:

Xerostomia
Hyposalivation
Salivary flow
Scintigraphy
Neck dissection
Oral cancer

SUMMARY

Head and neck cancer surgery is often associated with neck dissection and usually includes the submandibular glands. Literature data related to remaining salivary gland function after surgery is scarce and controversial. A reduction in salivary output and increase in complaints of xerostomia have been suggested. However, a compensatory salivary mechanism has also been reported.

The aim of this prospective study was to evaluate the effect of neck dissection (with submandibular excision) on salivary gland function measured by salivary flow rate and salivary gland scintigraphy.

A total of 80 patients with head and neck tumors were evaluated. The surgery group was composed of 37 patients, who underwent submandibular gland resection, and the non-surgery group of 43 patients evaluated prior to radiation and/or chemotherapy treatment. Whole unstimulated and stimulated saliva collection and salivary gland scintigraphy were performed in all patients.

Twenty-one percent of patients in the surgery group reported xerostomia, whereas 7% in the non-surgery group. The mean unstimulated salivary flow was 0.60 and 0.94 ml/min for the surgery and non-surgery groups, respectively ($p = 0.008$). Nevertheless, no statistical difference in the stimulated salivary flow was observed between the groups ($p = 0.26$). In addition, the mean uptake and excretion rates for parotid and remaining submandibular glands also showed no statistical difference.

The data of the present study support the contention that submandibular gland resection causes a decrease in unstimulated salivary volume. However, the residual submandibular glands in the surgery group showed similar function to that of submandibular glands in the non-surgery group. Consequently, the compensatory salivary mechanism seems not to be a possibility.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Neck dissection is an important and commonly used surgery modality in the control of metastatic neck disease in head and neck cancer (HNC).¹ This surgical procedure is frequently associated with unilateral or bilateral submandibular gland excision, which may cause impact on salivary gland function, including hyposalivation and xerostomia with impairment of patients' quality of life.²

Few studies using salivary flow rates have evaluated the effect of neck dissection on oral cavity secretions and controversial clinical findings have been observed.^{2–4} A reduction in the unstimulated salivary rate associated with symptomatic xerostomia and

dental caries have been described.^{2,4} On the other hand, a mechanism by which the remaining salivary gland tissues compensate the volume, with no sequela or symptoms of xerostomia has also been reported.³ Up to the present time, the real effect on the function of residual salivary glands after unilateral or bilateral submandibular resection remains unclear.^{2–4}

Although salivary flow rate is considered an objective and practical exam to evaluate the volume of unstimulated and stimulated saliva, it is not essential for diagnosing salivary gland function.⁵ ^{99m}Tc-pertechnetate salivary gland scintigraphy (^{99m}Tc-SGS) is a functional and effective imaging tool for salivary gland diagnosis.^{5,6} To the best of our knowledge, there is no study evaluating residual salivary gland function after neck dissection for HNC, before radiotherapy. Therefore, this study was designed to compare the distribution of uptake and excretion of ^{99m}Tc-pertechnetate in salivary glands and correlate it with salivary flow rates in HNC patients with submandibular gland excision and in non-surgically treated HNC patients.

* Corresponding author. Address: Departamento de Estomatologia – Hospital do Câncer AC Camargo, R: Prof. Antônio Prudente, 211, Bairro: Liberdade, São Paulo, SP CEP: 01509-900, Brazil. Tel.: +55 11 2189 5129; fax: +55 11 2189 5133.

E-mail address: graziaju@yahoo.com.br (G.C. Jaguar).

Patients and methods

This prospective clinical trial was conducted at the Hospital AC Camargo, São Paulo, Brazil, between January 2007 and March 2009. The study was approved by local Ethics Committee (No. 808/06) and all patients signed a written informed consent in order to participate in the study.

Patient characteristics

This study evaluated 80 patients with head and neck squamous cell carcinomas. None of the patients had previous history of head and neck radiotherapy or chemotherapy. They were divided into two groups according to the surgical or non-surgical treatment:

Surgery group

It was consisted of 37 patients, who underwent neck dissection associated with unilateral ($n = 33$) or bilateral ($n = 4$) submandibular gland excision. This group was comprised by 25 male and 12 female, with ages ranging from 34 to 75 years (mean age = 58.16 ± 9.35). With regard to tumor sites, in 31 patients the neoplasm was located in the oral cavity and in 6, in the oropharynx (Table 1). Saliva collection and salivary gland scintigraphy were performed approximately 1 month after surgery, prior to the beginning of adjuvant therapy.

Non-surgery group

This group was composed of 43 patients, 36 being male and 7 female, with ages ranging from 18 to 75 years (mean age = 54.70 ± 11.30). The tumor sites were oral cavity ($n = 14$), oropharynx ($n = 18$) and nasopharynx ($n = 11$). All patients in this group underwent non-surgical treatment (Table 1). The same saliva collection and salivary gland scintigraphy were performed after concluding diagnosis and before the radiotherapy began.

Whole saliva collection

Whole unstimulated saliva (UWS) and whole stimulated saliva (SWS) flow were collected from all patients by the same experienced clinician between 8:00 and 12:00 a.m. All patients were instructed not to eat, drink or smoke for 90 min before saliva collection. For UWS and SWS collection, patients were placed in a comfortably seated position and asked to spit into pre-weighed plastic tubes during a period of 5 min. The patients were given 500 mg ascorbic acid (Cewin®, Sanofi-Synthelabo, Brazil) as a candy during a 4 min, and after that asked to continue spitting for another 5 min to collect SWS. After collection, the samples were weighed on an electronic balance (Quimis®, Q520-400, Brazil) and the salivary flow rate was calculated by the following formula and adjusted in ml/min⁷:

$$\text{Salivary flow rate (ml/min)} = \frac{\text{postweight measure} - \text{preweight measure}}{\text{Collection period}}$$

Salivary gland scintigraphy acquisition

All salivary gland scintigraphy exams were performed using a digital large field-of-view gamma camera (GE-Starcam-600XR, GE MEDICAL SYSTEMS, USA) with low energy (140 keV), high-resolution collimator with a 15% window. Initially, a pre-injection syringe containing approximately 10 mCi (370 MBq) of ^{99m}Tc-pertechnetate was imaged under a gamma camera for 1 min to calculate the standard counts of the injected dose. After being hydrated for 15 min, each patient was positioned supine under the gamma

Table 1

Clinical characteristics of 80 head and neck cancer patients.

Variables	Category	Surgery group N = 37	Non-surgery group N = 43	P
Age (years)	Mean ± SD	58.16 ± 9.35	54.70 ± 11.30	0.13
	Range	34–75	18–75	
	Median	59	56	
Gender	Male	25 (67.60%)	36 (83.70%)	0.09
	Female	12 (32.40%)	7 (16.30%)	
Tumor site	Oral cavity	31 (83.80%)	14 (32.60%)	0.001
	Oropharynx	6 (16.20%)	18 (41.90%)	
	Nasopharynx	0	11 (25.60%)	
Clinical stage	I	0	0	0.001
	II	8 (21.6%)	3 (7.0%)	
	III	16 (43.2%)	7 (16.3%)	
	IV	11 (29.7%)	29 (67.4%)	
	NR	2 (5.4%)	4 (9.3%)	

SD = standard deviation, NR = not recorded.

camera detector and the parallel-hole collimator was centred over the cranial area. Immediately after this, sequences of 1 s dynamic images were acquired in a 128×128 matrix in 90 s. After 10 min post-injection the static images (anterior, right and left oblique views) were acquired at each imaging position for 180 s. Sequentially, the patient was asked to keep a 1 mg ascorbic acid pill in his/her mouth for 4 min to stimulate salivary secretion, and then a final set of post-stimulation static images were acquired for another 180 s each. Afterwards, images of the patient's injection site and post-injection syringe were obtained for 1 min each. The entire study was completed in approximately 35 min.

Scintigraphy analysis

At workstation, the percentage of salivary gland uptake at 10 min (%U10) and the percentage excretion following stimulation (%E) were analyzed.

First, in order to calculate the injected dose, the pre-injection counts were subtracted from the post-injection syringe counts and patient's injection site. Regions of interest (ROIs) used for quantification were manually drawn over the pre-stimulation 10 min static images of each of the parotid and submandibular glands, and also in a background area located over the brain (Fig. 1). The same ROIs were shifted to the post-stimulation images of the corresponding glands and the counts in each ROI were recorded. Counts were corrected for background after pixel normalization.

The ^{99m}Tc-pertechnetate percentage salivary gland uptakes at 10 min (%U10) and the percentage excretions (%E) were calculated as follows⁸:

$$\%U10 = \frac{(\text{Salivary gland pre-stimulation}) \times 100}{\text{Injected dose}}$$

$$\%E = \frac{(\text{Salivary gland pre} - \text{Salivary gland post-stimulation}) \times 100}{\text{Salivary gland pre-stimulation}}$$

Excretion rates were scored as follow:

- Normal: excretion >40%.
- Moderate: excretion between 20% and 40%.
- Low: excretion <20%.

Xerostomia and hyposalivation assessment

Xerostomia and hyposalivation were assessed and scored as follows⁹:

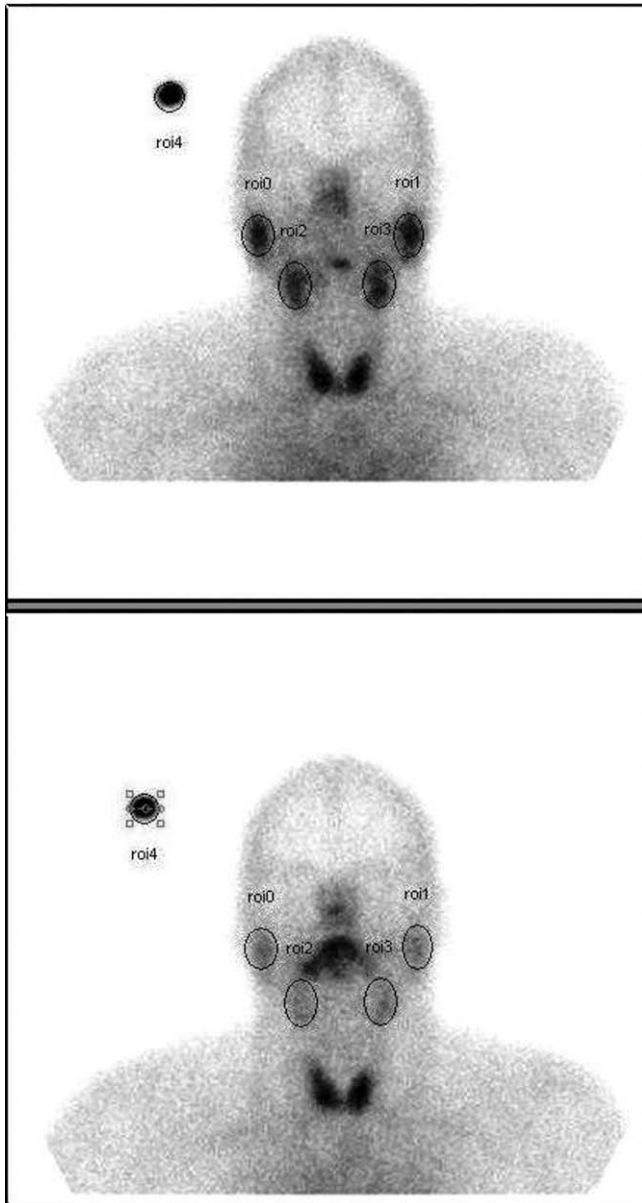


Figure 1 Regions of interest (ROIs) over each one of the pre and post-stimulation parotid and submandibular glands.

Grade 1. Subjective: mild dryness with no disability.
– Objective: UWS >0.2 ml/min.

Grade 2. Subjective: dryness requiring additional fluids for swallowing.
– Objective: UWS between 0.1 and 0.2 ml/min.

Grade 3. Subjective: dryness causing dietary alterations, interference with sleep, speaking or other activities.
– Objective: UWS <0.1 ml/min.

Statistical analysis

The SPSS software and use of the *t*-test (level of significance: $p \leq 0.05$) was adopted to compare the surgery and non-surgery group in order to evaluate the clinical effects of neck dissection on salivary gland function.

Results

All saliva collection exams were well tolerated and only one out of 80 patients presented claustrophobia during the salivary gland scintigraphy.

Xerostomia complaint was reported by eight out of 37 patients (21.6%) in the surgery group versus 3 (7%) out of 43 patients in the non-surgery group. Regarding the severity of this symptom, in the surgery group three patients presented Grade 3 and five showed Grade 1, whereas in the non-surgery group 2 patients reported xerostomia Grade 1 and another patient Grade 3 (Tables 2 and 3).

Considering salivary flow, 10 out of 80 patients presented a UWS rate between 0.1 and 0.2 ml/min and were classified as hyposalivation Grade 2 (seven patients in the surgery group and three in the non-surgery group). No patient presented hyposalivation Grade 3. Interestingly, a significant difference in the unstimulated saliva was observed between the groups: the mean value in the non-surgery group was 0.94 ml/min, whereas, in the surgery group it was 0.60 ml/min ($p = 0.008$). On the other hand, no statistically significant difference ($p = 0.26$) in the stimulated salivary flow was observed, being 1.18 ml/min in the surgery group and 1.39 ml/min in the non-surgery group (Table 4).

Regarding scintigraphy exam, it was noted a significant low excretion rate in at least one gland in 11 of the 80 patients (eight in the surgery and three in non-surgery group). Although this reduction in excretion rates was observed in both groups, the mean uptake and excretion rates for the parotid and remaining submandibular glands showed no significant difference (Fig. 2).

Xerostomia was correlated with UWS and excretion rates in both groups. In the surgery group, it was noted that there were three severe xerostomic patients; two presented low UWS rates (0.10 ml/min) and also showed a decrease in salivary gland excretion rates (Table 2). In the non-surgery group, the only severe xerostomic patient presented a normal UWS rate (0.3 ml/min), however, with decrease in excretion rates (Table 3).

Discussion

Neck dissection is the standard and widely used procedure for management of metastatic neck disease.^{1,10} It is well established

Table 2
Correlation between xerostomia symptoms, UWS and excretion rates in the surgery group.

Patients	Gender	Age	Xerostomia Grade	UWS (ml/min)	Excretion rates			
					RP (%)	LP (%)	RS (%)	LS (%)
6	M	58	3	0.52	25.68	14.17	0.74	R
9	F	57	3	0.10	10.76	18.74	R	17.92
18	M	62	1	0.60	46.52	54.23	R	46.84
22	F	63	1	0.30	39.74	47.02	R	46.82
26	F	75	3	0.10	36.66	19.23	11.41	R
29	M	34	1	0.20	35.07	35.59	10.25	R
31	M	68	1	0.20	8.23	33.26	R	10.66
37	M	63	1	1.96	5.08	9.25	R	15

M = male; F = female; R = resected; UWS = whole unstimulated saliva; RP = right parotid; LP = left parotid; RS = right submandibular; LS = left submandibular.

Table 3
Correlation between xerostomia symptoms, UWS and excretion rates in the non-surgery group.

Patients	Gender	Age	Xerostomia grade	UWS (ml/min)	Excretion rates			
					RP (%)	LP (%)	RS (%)	LS (%)
10	M	41	3	0.3	16.17	19.90	8.15	23.14
29	M	54	1	0.2	24.16	10.87	44.42	35.72
34	F	60	1	0.6	1.91	44.86	49.39	43.80

M = male; F = female, UWS = whole unstimulated saliva; RP = right parotid; LP = left parotid; RS = right submandibular; LS = left submandibular.

Table 4
Whole salivary flow rates (ml/min) in surgery and non-surgery groups.

Saliva flow	Surgery group n = 37	Non-surgery group n = 43	P
Unstimulated mean (SD)	0.60 (0.47)	0.94 (0.61)	0.008
Stimulated mean (SD)	1.18 (0.89)	1.39 (0.78)	0.26

Abbreviations: \pm SD = standard deviation.

that unilateral or bilateral submandibular gland resection during neck dissection depends on the primary tumor site and the lymphatic drainage pattern.^{11,12}

According to the Committee for Head and Neck Dissection Classification, the lymph nodes in the neck region are grouped into six levels and three sublevels, corresponding to the following: submental and submandibular nodes (sublevel IA and IB); upper jugular nodes (comprising the sublevels IIA and IIB), middle jugular nodes (level III), lower jugular nodes (level IV), spinal accessory nodes (sublevel VA), transverse cervical and supraclavicular nodes (sublevel VB) and the anterior visceral space (level VI).¹³ In the

present study, 37 patients in the surgery group underwent unilateral ($n = 29$) and bilateral ($n = 4$) neck dissection with removal of the submandibular gland.

The total unstimulated salivary flow basically depends on the submandibular glands, accounting for approximately 75% of the whole saliva.¹⁴ There are functional demands on the submandibular glands almost 24 h per day, especially during resting and sleeping periods, with important impact on oral cavity lubrication.¹⁵ Xerostomia or dry mouth is one of the most important and disabling clinical symptom related to salivary gland damage¹⁶ and it may or may not be associated with hyposalivation.¹⁷

There is controversy about the correlation between xerostomia and submandibular gland excision in the literature. In the Marunick et al.³ study, no xerostomia symptom was reported among submandibular gland resection patients. On the other hand, Jacob et al.⁴ observed that 12 out of 37 HNC patients who underwent submandibular gland excision reported xerostomia, especially during the sleeping period. In the present series, in agreement with Jacob et al.,⁴ complaints of xerostomia were more frequently observed in the surgery group (21.0%) than in the non-surgery group (7%).

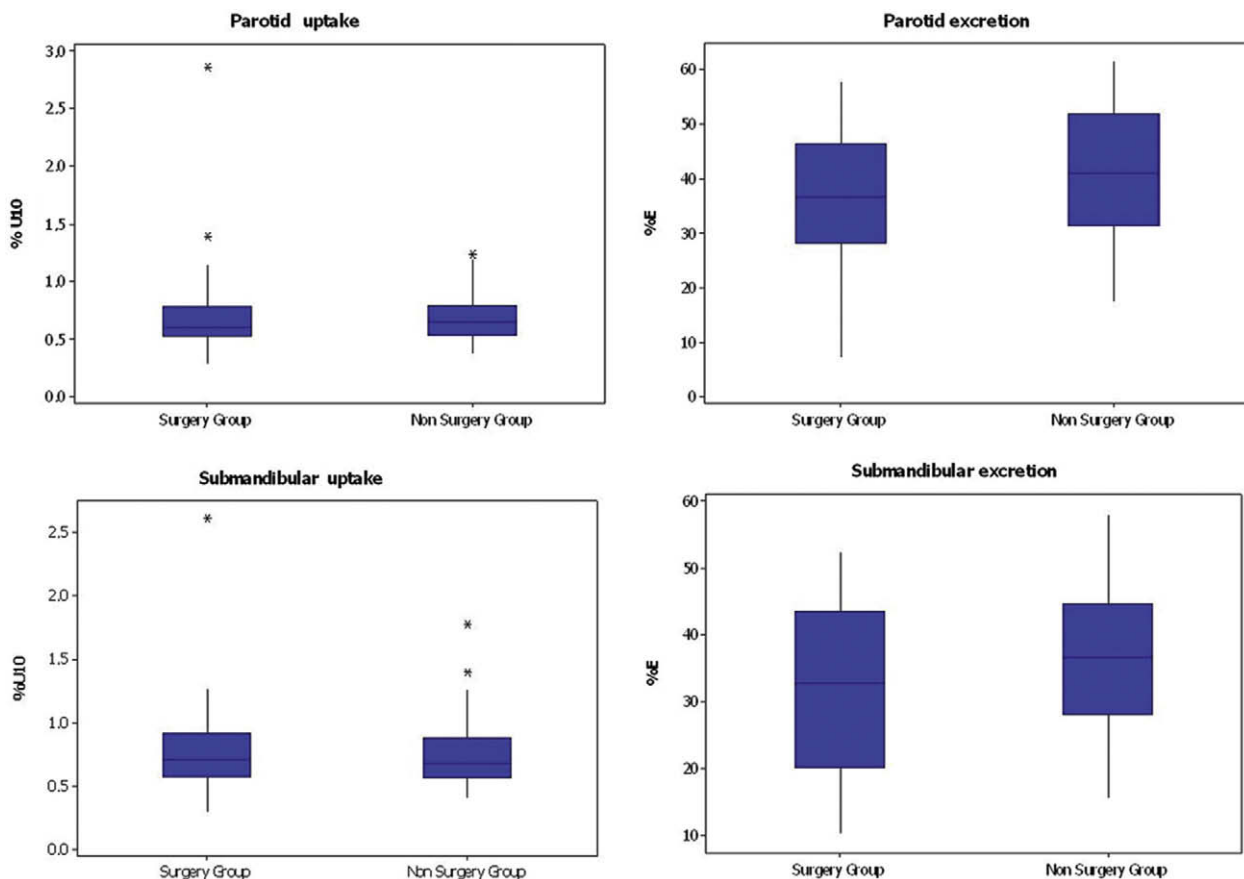


Figure 2 Box plot of the uptake and excretion rates for parotid and submandibular glands in both groups.

With regard to hyposalivation, the use of whole salivary flow collection to measure normal and abnormal saliva flow is well accepted in the literature. Normal mean whole saliva flow rate values in healthy subjects are discussed among authors. Humphrey and Williamson¹⁴ consider any value above 0.1 ml/min as normal and below this as hyposalivation. Jensen et al.¹⁸ consider normal value ≥ 0.3 ml/min and hyposalivation value ≤ 0.1 ml/min for unstimulated saliva and < 0.7 ml/min for stimulated saliva. Eisbruch et al.⁹ classified hyposalivation into different severities, depending on the UWS rates. In the present study the Eisbrush et al.⁹ criteria were adopted. Based on this, 10 out of 80 patients presented a UWS rate between 0.1 and 0.2 ml/min and were classified as hyposalivation Grade 2 (seven patients in the surgery group and three in the non-surgery group).

Marunick et al.³ evaluated the whole salivary flow rates of five HNC patients before and after unilateral neck dissection, including one submandibular gland resection. A trend toward a decreased in salivary flow rates after surgery was observed. However, there was no statistically significant difference between preoperative and postoperative salivary flow. Moreover, among the five patients, two rebounded to near or above pre-surgery flow rates. These authors suggested that as a compensatory mechanism, the remaining glands substantially increase their production to normalize the overall salivary flow rates.

On the other hand, in a prospective study conducted by Jacob et al.⁴ who compared 37 HNC patients submitted to submandibular gland resection with 29 non-cancer control subjects, the unstimulated and stimulated salivary flow rates were significantly decreased in resection groups when compared with the non-cancer group ($p < 0.002$). These authors also showed that the difference in flow rates between the groups was higher for unstimulated than for stimulated saliva. In the current study, in agreement with these authors, unstimulated and stimulated salivary flow rates were lower in the surgery group when compared with the non-surgery group. However, a significant difference between the groups was observed only in the unstimulated saliva ($p = 0.008$). Interestingly, this fact might be explained because the submandibular glands are responsible for the greater part of the volume of the unstimulated salivary flow.¹⁴

Removal of submandibular gland is not only performed as part of neck dissection, but also in benign diseases, including submandibular neoplasms, sialolithiasis and recurrent sialoadenitis. Cuning et al.² evaluated the significance of unilateral submandibular gland excision on salivary flow in seven non-cancer patients in comparison with 13 normal control subjects. The mean rate for unstimulated saliva was 0.80 ml/min in the control group and 0.40 ml/min in the surgical group ($p = 0.01$). Stimulated salivary flow rate did not differ significantly between the two groups. These authors also stated that unilateral submandibular gland excision resulted in a decreased rate of unstimulated salivary flow.

Correlation between xerostomia symptom and salivary flow measurement has also been reported in the literature.⁹ The data of the present study, in agreement with these authors, show that the highest xerostomia score was observed in the patients with lower UWS rates (0.1 ml/min). However, one patient in the surgery group and another in the non-surgery group with severe xerostomia as well as decreased salivary gland excretion rates showed normal UWS (> 0.2 ml/min). This symptom can be explained because whole salivary flow collection is not used to detect dysfunction of a specific salivary gland.^{5,6} For this reason, ^{99m}Tc-SGS was also applied in the current study. According to our literature review, no other study that used salivary gland scintigraphy to evaluate the possible damage to salivary gland function after neck dissection has so far been published.

During the scintigraphy process, the excretion fraction is considered a sensitive parameter to show evidence of any failure of

the gland to excrete the accumulated saliva, which may result in complaints of xerostomia.^{19,20} In the present data, the highest xerostomia score was most observed in patients with decrease submandibular gland excretion rates, which may be explained because mucin, responsible for lubrication of the oral cavity, is mostly synthesized by the submandibular gland.¹⁸

A decrease in salivary gland excretion rates was noted in 11 out of 80 patients (eight in the surgery and three in the non-surgery group). Although there was a reduction in both groups, the mean of uptake and excretion rates for the parotid and submandibular glands showed no significant differences between the groups.

In conclusion, the data of the present study supports the contention that submandibular gland resection causes a decrease in unstimulated salivary volume with important impact on xerostomia symptoms when associated with any failure in residual submandibular gland excretion rates. In addition, the compensatory salivary mechanism by remaining salivary glands seems to be not a possibility, because the mean uptake and excretion rates for residual submandibular glands in surgery group showed similar results to those of the submandibular glands in the non-surgery group.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgments

The authors would like to thank FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) and CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) for their financial support.

References

- Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Hasegawa Y, Rinaldo A. Classification of neck dissections: an evolving system. *Auris Nasus Larynx* 2009;**36**(2):127–34.
- Cuning DM, Lipke N, Wax MK. Significance of unilateral submandibular gland excision on salivary flow in noncancer patients. *Laryngoscope* 1998;**108**(6):812–5.
- Marunick MT, Mahmassani O, Klein B, Seyedsadr M. The effect of surgical intervention for head and neck cancer on whole salivary flow: a pilot study. *J Prosthet Dent* 1993;**70**(2):154–7.
- Jacob RF, Weber RS, King GE. Whole salivary flow rates following submandibular gland resection. *Head Neck* 1996;**18**(3):242–7.
- Valdés Olmos RA, Keus RB, Takes RP, van Tinteren H, Baris G, Hilgers FJ, et al. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. *Cancer* 1994;**12**:2886–93.
- Münter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumours with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**1**:175–8.
- Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* 2008;**139**(Suppl.):355–405.
- Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(3):535–40.
- Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol* 2003;**3**:226–34.
- Kowalski LP, Magrin J, Waksman G, Santo GF, Lopes ME, de Paula RP, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumours. Survival results in 212 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;**119**(9):958–63.
- Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the academy's committee for head and neck surgery and oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;**117**(6):601–5.
- Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol* 2006;**120**(2):87–92.
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. American head and neck society; American academy of otolaryngology – head and neck surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American head and neck society and the American academy of

- otolaryngology – head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;**128**(7):751–8.
14. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001;**2**:162–9.
 15. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;**3**:117–29.
 16. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;**97**(1):28–46.
 17. Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Wong MC, Kwong DL. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oral Investig* 2003;**4**:230–4.
 18. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003;**11**:207–25.
 19. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999;**27**:20–6.
 20. Loutfi I, Nair MK, Ebrahim AK. Salivary gland scintigraphy: the use of semiquantitative analysis for uptake and clearance. *J Nucl Med Technol* 2003;**31**:81–5.