

Hipossalivação tardia, fatores associados e impacto na qualidade de vida de sobreviventes do câncer de boca e orofaringe tratados com radioterapia

Late hyposalivation, associated factors and impact on the quality of life of oral and oropharyngeal cancer survivors treated with radiotherapy

: Giovanna Leal Klein, Kívia Linhares Ferrazzo

RESUMO:

Objetivo: Avaliar a prevalência de hipossalivação tardia em sobreviventes do câncer de boca e orofaringe tratados com radioterapia e possíveis associações com o tipo de tratamento recebido e o tempo decorrido do término do tratamento, bem como avaliar o impacto da salivação na qualidade de vida dos pacientes. **Métodos:** Foi mensurado o fluxo salivar estimulado de 50 sobreviventes do carcinoma epidermóide de boca e orofaringe que concluíram a radioterapia há pelo menos 03 meses e foi considerado hipossalivação um fluxo < 0.5 mL/min. Dados demográficos e referentes ao tratamento foram coletados dos prontuários. A qualidade de vida foi avaliada através do questionário da Universidade de Washington. **Resultados:** O volume médio do fluxo salivar estimulado foi de 0.43 mL/min (± 0.77) e a média de tempo decorrido do término do tratamento foi 36.96 meses (± 42.52). A prevalência de hipossalivação tardia observada na amostra foi alta (82%) e impactou negativamente na qualidade de vida dos sobreviventes ($p=0.042$). Houve correlação positiva entre o fluxo salivar estimulado e o tempo decorrido do término da radioterapia ($p=0.017$), mas não houve associação entre o tempo decorrido e a hipossalivação. Não houve diferença estatística na prevalência de hipossalivação tardia nos pacientes tratados com radioterapia associada à quimioterapia quando comparados àqueles tratados apenas com radioterapia. **Considerações finais:** Apesar do fluxo salivar ter sido maior nos sobreviventes que foram avaliados em tempos maiores, a alta prevalência de hipossalivação tardia impactou negativamente na qualidade dos sobreviventes do câncer de boca e orofaringe tratados com radioterapia a curto e longo prazo. A quimioterapia associada à radioterapia não exerceu efeito aditivo no dano às glândulas salivares.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Radioterapia; Xerostomia; Saliva; Qualidade de Vida.

ABSTRACT:

Objective: To assess the prevalence of late hyposalivation in oral and oropharyngeal cancer survivors treated with radiotherapy and possible associations with the type of treatment, with the time elapsed since the end of treatment and its impact on quality of life. **Methods:** The stimulated salivary flow of 50 survivors of squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx who completed radiotherapy at least 03 months was measured. Salivary flow < 0.5 mL/min was considered hyposalivation. Demographic data and that regarding the treatment were collected from medical records. Quality of life was assessed using the University of Washington questionnaire. **Results:** The mean stimulated salivary flow was 0.43 mL/min (± 0.77) and the mean time elapsed since the end of treatment was 36.96 months (± 42.52). The prevalence of late hyposalivation observed in the sample was high (82%) and had a negative impact on the survivors' quality of life ($p=0.042$). There was a positive correlation between stimulated salivary flow and time since the end of radiotherapy ($p=0.017$), but there was no association between time elapsed and hyposalivation. There was no statistical difference in the prevalence of late hyposalivation in patients treated with radiotherapy associated with chemotherapy compared to those treated with radiotherapy alone.

Final considerations: Although salivary flow was higher in survivors who were evaluated at longer times, the high prevalence of late hyposalivation negatively impacted the quality of oral and oropharyngeal cancer survivors treated with short and long-term radiotherapy. Chemotherapy associated with radiotherapy had no additive effect on salivary gland damage.

KEYWORDS: Head and Neck Neoplasms; Radiotherapy; Xerostomia; Saliva; Quality of Life.

Como citar este artigo:

KLEIN, G.L.; FERRAZZO, K.L. Hipossalivação tardia, fatores associados e impacto na qualidade de vida de sobreviventes do câncer de boca e orofaringe tratados com radioterapia. Revista Saúde (Sta. Maria). 2022; 48.

Autor correspondente:

Nome: Kívia Linhares Ferrazzo
E-mail: kivialinhares@uol.com.br
Formação: PhD; Professora Adjunta do Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria
Endereço: Av. Roraima, 1000, Predio 20
Cidade: Santa Maria
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 97105-900

Data de Submissão:

22/11/2021

Data de aceite:

05/05/2022

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, responsável por mais de 9,5 milhões de mortes em 2018.(1) Os dados do Globocan 2020 apontam que ocorreram aproximadamente 19,3 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo, dentre os quais, cerca de 476.100 casos corresponderam ao câncer de lábio, cavidade oral e orofaringe, ocasionando a morte de 225.900 pessoas.(2) A estimativa do Ministério da Saúde brasileiro, para cada ano do triênio de 2020 a 2022, é de 11.180 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.010 em mulheres.(3)

O câncer de cabeça e pescoço exibe maior prevalência em populações com menor status socioeconômico, representando um importante problema de saúde pública.(4) A radioterapia é utilizada no tratamento de grande parte dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, podendo ser utilizada de forma isolada, associada à cirurgia ou concomitante com a quimioterapia.(5) Apesar dos esforços no planejamento dos tratamentos com radioterapia para que não haja danos relevantes aos tecidos saudáveis que circundam ou estão superficiais ao local da lesão, essas regiões acabam sendo irradiadas e sofrendo danos.(6, 7) Frequentemente, as glândulas salivares maiores e menores são irradiadas incidentalmente, e isso provoca atrofia e degeneração acinar, achados histológicos recorrentes.(8) Como consequência, ocorre a redução do fluxo salivar, levando à hipossalivação e à xerostomia, alterações usualmente encontradas em pacientes que realizaram algum tipo de tratamento com radioterapia em cabeça e pescoço.(9)

O fluxo salivar reduzido tem sido associado ao aumento do risco de cárie dentária, candidíase oral e trauma da mucosa, além de trazer limitações a ações cotidianas como a deglutição, afetando diretamente no estado nutricional do paciente.(10, 11) Tantas alterações associadas ao tratamento acabam por afetar de maneira negativa a qualidade de vida dos pacientes irradiados em cabeça e pescoço.(12)

Alguns estudos sugerem que há um efeito aditivo da quimioterapia concomitante à radioterapia nos danos às glândulas salivares, estando esse tipo de tratamento associado a uma maior prevalência de hipossalivação.(13, 14, 15) Entretanto, outros estudos defendem que nenhuma conclusão concreta pode ser tirada sobre essa associação de tratamentos nos danos às glândulas salivares. Segundo os autores, muitas variáveis devem ser consideradas para diferenciar os efeitos adversos da quimioterapia e as sequelas orais intrínsecas ao próprio tratamento.(8, 16, 17)

O objetivo do presente estudo foi avaliar, através da mensuração do fluxo salivar estimulado, a prevalência de hipossalivação tardia em sobreviventes do câncer de boca e orofaringe tratados com radioterapia, analisar possíveis associações com o tipo de tratamento recebido pelo paciente (radioterapia com ou sem quimioterapia concomitante) e com o tempo decorrido do término do tratamento, bem como avaliar o impacto da salivação na qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Desenho e local do estudo

O estudo caracteriza-se como observacional, analítico, quantitativo, transversal. Os dados foram coletados no período de abril de 2016 e maio de 2017 no ambulatório de cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), o maior hospital público da região central do Rio Grande do Sul, Brasil.

Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, parecer 1.387.994, (CAAE) nº 51958915.6.0000.5346. Todos os participantes convidados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Crítérios de inclusão/exclusão e coleta dos dados

Foram considerados elegíveis pacientes sobreviventes do câncer de boca e orofaringe que foram tratados com radioterapia 3D conformal que tivessem terminado o tratamento radioterápico há pelo menos 03 meses antes da data de coleta de dados. Os critérios de inclusão foram: ter mais de 18 anos, de ambos os sexos, estar presumidamente livre de doença e concordar com a realização dos exames propostos. A amostra foi de conveniência, não probabilística, resultando em um total de 54 pacientes elegíveis. Desses, 50 pacientes foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram: recorrência da doença ou incapacidade de participar das avaliações e exames clínicos propostos em decorrência do horário do transporte público.

Dados demográficos, dados referentes à doença e ao tratamento (estadiamento, tipo de terapia utilizada, dose de radiação e tempo decorrido do término da radioterapia) foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes.

Avaliação da qualidade de vida

Para avaliar a qualidade de vida foi utilizada a versão traduzida para o português e validada do Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QOL), desenvolvido para avaliar pacientes com câncer de cabeça e pescoço. (18) O UW-QOL é composto por 12 itens de múltipla escolha, distribuídos nos seguintes domínios: dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, ombro, paladar, saliva, humor e ansiedade. Cada item tem opções de respostas com pontuações variando de 0 a 100. Pontuações mais baixas indicam maior impacto negativo na qualidade de vida. Cada um dos 12 domínios pode ser avaliado separadamente ou em conjunto usando a média ou o valor total dos escores. (18)

Coleta da saliva e sialometria

Após o preenchimento do questionário, o paciente foi submetido a um exame clínico para coleta da saliva total estimulada e posterior sialometria. Para a realização desse exame, os participantes foram instruídos a não comer, beber

(exceto água) ou fumar uma hora antes da coleta da saliva. A taxa de fluxo salivar estimulado (FSE) foi determinada utilizando-se o método Spitting de coleta, proposto por Navazesh e Kumar (19). Foi realizado um estímulo mecânico da salivação, através da mastigação de uma tira de borracha estéril, de tamanho padronizado (2x2cm) e a coleta teve uma duração total de 05 minutos. Todas as coletas de saliva foram realizadas no período de 12h.30min às 15h.30min. Os indivíduos foram posicionados sentados em uma cadeira e instruídos a não falar ou interromper o processo de coleta; caso isso acontecesse, seria necessário reiniciar a coleta. A coleta do primeiro minuto foi desprezada para remover possíveis restos alimentares que pudessem influenciar no peso da saliva. A partir daí, a cada 60 segundos, os pacientes expeliam a saliva em um coletor universal, previamente pesado e esterilizado. O tempo de coleta foi cronometrado. A quantidade de saliva total estimulada foi determinada através do peso obtido em uma balança de precisão (Balança Eletrônica Gehaka BG 200), expressa em gramas, e depois o valor foi dividido por 4, para obter-se o valor de gramas por minuto. Levando-se em consideração que essa medida é semelhante a mL/min, obteve-se assim os valores do fluxo salivar estimulado. Foi considerado como tendo hipossalivação indivíduos que exibiram fluxo salivar estimulado (FSE) abaixo de 0,5mL/min. (20)

Análise dos dados

Os dados foram analisados de forma descritiva, com descrição de médias, desvios-padrão, medianas e porcentagem. A normalidade de distribuição das variáveis foi testada (testes Kolmogorov–Smirnov e Shapiro Wilk). Para fins de análise estatística, as variáveis idade, tempo decorrido do término da radioterapia e dose total de radiação recebida foram dicotomizados pela mediana. O estadiamento foi dicotomizado em inicial (estágios I e II) e avançado (estágios III e IV) e o tipo de tratamento recebido foi dicotomizado em 'sem quimioterapia' e 'com quimioterapia'. Testes paramétricos e não paramétricos foram utilizados para avaliar associações e correlações. Todos os testes foram realizados com $p < 0,05$. Os dados foram analisados com o software SPSS, versão 21.0 (StatisticalPackage for the Social Sciences, PASW, Chicago, III).

RESULTADOS

A amostra foi composta por 50 pacientes (42 homens e 8 mulheres) que tiveram carcinoma epidermóide na região de boca e orofaringe, sendo a maioria dos casos diagnosticados em estágios avançados (estágios III e IV). A média de idade dos participantes desse estudo foi de 59.48 anos (± 8.72). A dose média de radiação recebida pelos pacientes foi de 64.33 grays (Gy) (± 9.42) e o tempo médio decorrido do término da radioterapia foi de 36.96 meses (± 42.52). A prevalência de hipossalivação tardia foi de 82% e o valor médio do fluxo salivar estimulado na amostra estudada foi de 0.43 mL/min (± 0.78). As características demográficas e clínicas da amostra estudada estão demonstradas na Tabela 1.

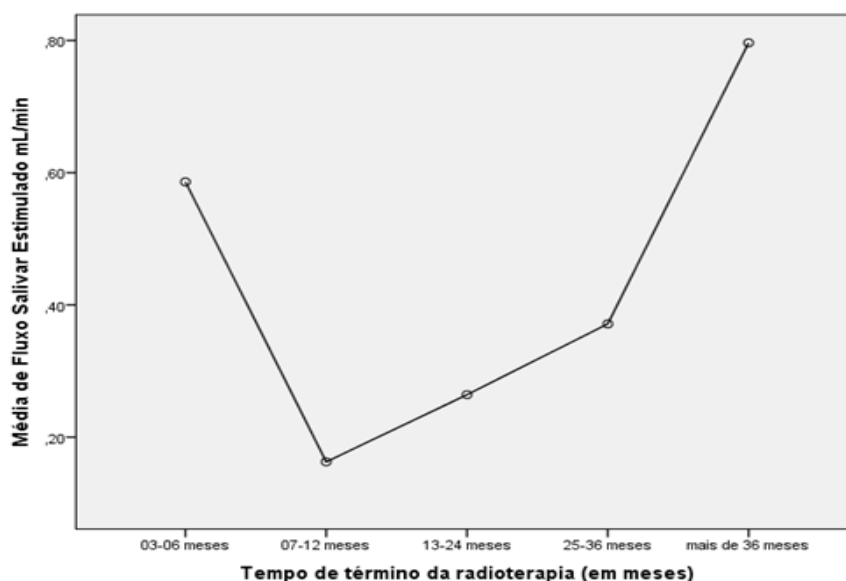
Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes estudados.

Descrição da Amostra	N	%
Sexo		
Masculino	42	84.00
Feminino	8	16.00
Etnia		
Branco	43	86.00
Não brancos	7	14.00
Escolaridade		
Sem estudo formal	2	4.00
1º grau incompleto	35	70.00
1º grau completo	7	14.00
2º grau completo	6	12.00
Estadiamento*		
Estágio I	6	12.24
Estágio II	6	12.24
Estágio III	14	28.57
Estágio IV	23	46.95
Tipo de Tratamento		
RT	3	6.00
CIR+RT	7	14.00
CIR+RT+QT	19	38.00
RT+QT	21	42.00
Hipossalivação		
Sim	41	82.00
Não	9	18.00
	50	100

*Dados faltantes; RT – radioterapia; CIR – cirurgia; QT – quimioterapia.

A média do fluxo salivar estimulado foi menor nos pacientes que foram avaliados no período de 07 a 12 meses de pós-radioterapia e maior nos pacientes avaliados após esse tempo, com uma correlação positiva entre o tempo decorrido do término da radioterapia e o fluxo salivar estimulado ($p = 0.017$). Observou-se uma gradativa maior média de saliva estimulada produzida naqueles pacientes que foram avaliados a partir do 12º mês, e uma superação dos baixos valores iniciais nos pacientes avaliados após o 36º mês decorrido do término do tratamento (Figura A).

Figura A: A média do fluxo salivar estimulado foi menor nos pacientes que foram avaliados no período de 07 a 12 meses de pós-radioterapia.



Não houve associação da hipossalivação com nenhuma das variáveis clínicas estudadas (Tabela 2).

Tabela 2: Associação da hipossalivação com as variáveis demográficas e clínicas.

Variáveis clínicas e demográficas	Sem Hipossalivação	Com Hipossalivação	p ^a
	n (%)		
Idade*			
≤ 59 anos (mediana)	6 (66.7)	19 (46.3)	0.463
> 59 anos	3 (33.3)	22 (53.7)	
Sexo			
Homem	8 (88.9)	34 (82.9)	1.000
Mulher	1 (11.1)	7 (17.1)	
Cor da Pele			
Branco	6 (66.7)	37 (90.2)	0.100
Não Branco	3 (33.3)	4 (9.8)	
Estadiamento*/**			
Inicial	1 (12.5)	11 (26.8)	0.660
Avançado	7 (87.5)	30 (73.2)	
Tipo de tratamento*			
Sem quimioterapia	4 (44.4)	6 (14.6)	0.065
Com quimioterapia	5 (55.6)	35 (85.4)	
Tempo pós-radioterapia*			
≤ 20 meses (mediana)	3 (33.3)	22 (53.7)	0.463
> 20 meses	6 (66.7)	19 (46.3)	
Dose Grays (Gy)*/**			
< 70 Gy (mediana)	4 (66.7)	15 (41.7)	0.384
≥ 70 Gy	2 (33.3)	21 (58.3)	

^aDados dicotomizados para análise estatística; ** Dados faltantes; *Teste Exato de Fisher.

Os escores do UW-QOL demonstraram redução da qualidade de vida, principalmente nos domínios saliva, mastigação e paladar, que apresentaram as menores médias de escores (Tabela 3). Houve associação entre a variável clínica hipossalivação e a redução dos escores totais do UW-QOL, indicando redução de qualidade de vida relacionada à hipossalivação ($p=0.042$). Quando comparadas as médias do UW-QOL por domínios com as variáveis clínicas, verificou-se associação entre o domínio ombro e idade menor dos pacientes ($p = 0.024$), bem como entre o domínio aparência e o estadiamento avançado dos tumores ($p = 0.043$). O domínio saliva do UW-QOL foi associado com o menor tempo decorrido do término da radioterapia ($p = 0.007$) e o domínio deglutição foi associado com a variável clínica hipossalivação ($p = 0.009$), demonstrando uma menor qualidade de vida relacionada à deglutição nos pacientes que tinham hipossalivação (Tabela 4).

Tabela 3: Resultados do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (UW-QOL) – escores por domínio e total

UW-QOL	Média (\pm SD)	Mediana (P25 - P75)
Dor	68.22 (\pm 28.99)	75.00 (50.00 – 100.00)
Aparência	73.50 (\pm 20.46)	75.00 (75.00 – 100.00)
Atividade	69.00 (\pm 26.52)	75.00 (50.00 – 100.00)
Recreação	71.00 (\pm 30.87)	75.00 (50.00 – 100.00)
Deglutição	60.94 (\pm 30.77)	67.00 (33.00 – 69.00)
Mastigação	53.00 (\pm 32.59)	50.00 (50.00 – 62.50)
Fala	70.72 (\pm 29.15)	67.00 (58.50 – 100.00)
Ombro	67.32 (\pm 35.39)	67.00 (33.00 – 100.00)
Paladar	56.64 (\pm 37.72)	67.00 (33.00 – 100.00)
Saliva	44.56 (\pm 29.94)	33.00 (33.00 – 67.00)
Humor	73.00 (\pm 32.28)	87.50 (50.00 – 100.00)
Ansiedade	70.74 (\pm 34.13)	67.00 (67.00 – 100.00)
Escore total (soma)	778.64 (\pm213.32)	796.50 (598.00 – 959.00)

Tabela 4: Comparação das médias por domínios do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (UW-QOL) com variáveis clínicas e demográficas.

Variáveis	Domínios UW-QOL (média ± desvio padrão)												
	Idade	Dor	Aparência	Atividade de	Recreação	Deglutição	Mastigação	Fala	Ombro	Paladar	Saliva	Humor	Ansiiedade
≤ 59 anos	67.44 (±28.53)	72.00 (±23.18)	66.00 (±29.65)	70.00 (±34.61)	57.44 (±35.45)	50.00 (±32.27)	68.04 (±29.72)	55.96 (±37.00)	51.92 (±33.56)	42.60 (±28.23)	73.00 (±33.00)	66.76 (±33.38)	
> 59 anos	69.00 (±30.00)	75.00 (±17.67)	72.00 (±23.18)	72.00 (±27.31)	64.44 (±25.50)	56.00 (±33.29)	73.40 (±28.91)	78.68 (±30.30)	61.36 (±41.62)	46.52 (±32.02)	73.00 (±32.21)	74.72 (±35.08)	
p*	0.808	0.788	0.523	0.992	0.575	0.511	0.495	0.024	0.348	0.800	0.967	0.261	
Estadiamento													
Inicial	73.83 (±30.64)	83.33 (±16.28)	77.08 (±22.50)	77.08 (±31.00)	59.17 (±25.61)	66.67 (±32.56)	83.33 (±26.66)	80.50 (±30.14)	58.25 (±45.27)	41.67 (±38.02)	77.08 (±34.47)	72.25 (±39.80)	
Avançado	65.54 (±28.47)	70.27 (±21.11)	66.22 (±27.77)	68.24 (±30.98)	60.46 (±32.31)	47.30 (±31.06)	65.84 (±28.94)	63.97 (±36.39)	56.76 (±35.97)	44.00 (±26.26)	72.30 (±32.15)	70.35 (±33.16)	
p*	0.356	0.043	0.247	0.340	0.871	0.069	0.054	0.146	0.828	0.722	0.589	0.617	
Tempo decorrido RT**													
≤ 20 meses	61.44 (±28.95)	77.00 (±12.33)	66.00 (±29.65)	70.00 (±29.75)	56.12 (±31.60)	48.00 (±30.55)	65.44 (±26.41)	57.32 (±39.17)	54.64 (±35.94)	33.16 (±23.63)	75.00 (±31.45)	64.12 (±37.19)	
> 20 meses	75.00 (±27.95)	70.00 (±26.02)	72.00 (±23.18)	72.00 (±32.53)	65.76 (±29.75)	58.00 (±34.40)	76.00 (±31.28)	77.32 (±28.51)	58.64 (±40.06)	55.96 (±31.63)	71.00 (±33.60)	77.36 (±30.05)	
p*	0.102	0.467	0.584	0.720	0.237	0.269	0.116	0.063	0.679	0.007	0.684	0.176	
Tipo de Tratamento													
Sem quimioterapia	75.00 (±37.27)	82.50 (±20.58)	72.50 (±21.89)	75.00 (±37.27)	76.80 (±22.49)	65.00 (±33.75)	73.30 (±37.92)	83.30 (±28.44)	53.30 (±39.21)	60.00 (±34.54)	72.50 (±39.88)	76.70 (±35.34)	
Com quimioterapia	66.53 (±26.84)	71.25 (±20.06)	68.13 (±27.73)	70.00 (±29.53)	56.98 (±31.50)	50.00 (±32.03)	70.08 (±27.08)	63.33 (±36.12)	57.48 (±37.81)	40.70 (±27.83)	73.13 (±33.69)	69.25 (±34.11)	
p*	0.270	0.091	0.722	0.474	0.078	0.189	0.502	0.101	0.753	0.077	0.814	0.427	
Hipossalivação													
Não	77.78 (±29.16)	80.56 (±16.66)	72.22 (±23.19)	80.56 (±34.86)	85.33 (±17.39)	72.22 (±26.35)	81.56 (±24.22)	77.78 (±28.96)	66.67 (±37.34)	62.89 (±31.14)	69.44 (±32.54)	81.56 (±24.22)	
Sim	66.12 (±28.88)	71.95 (±21.06)	68.29 (±27.40)	68.90 (±29.99)	55.59 (±30.59)	48.78 (±32.57)	68.34 (±29.85)	65.02 (±36.55)	54.44 (±37.90)	40.54 (±28.50)	73.78 (±32.57)	68.37 (±35.73)	
p*	0.294	0.345	0.785	0.240	0.009	0.086	0.261	0.411	0.411	0.077	0.602	0.411	

*Teste de Mann-Whitney; **Radioterapia.

DISCUSSÃO

Como principais resultados do estudo, foi observada uma alta prevalência de hipossalivação tardia na amostra estudada, e também um maior fluxo salivar estimulado nos pacientes que foram avaliados após 12 meses do término da radioterapia, sugerindo um aumento do fluxo salivar estimulado com o passar do tempo, especialmente após 36 meses do término da radioterapia. Outros autores demonstraram, em estudos longitudinais, uma brusca queda dos índices do fluxo salivar estimulado após findado o primeiro semestre (16, 21) e a recuperação do fluxo salivar com o tempo. (22, 21, 6, 16) De acordo com as evidências, apesar de muitas vezes os danos glandulares serem irreversíveis, há uma progressiva recuperação do fluxo salivar desses pacientes, registrando significativa melhora no intervalo de 6 a 18 meses após o término do tratamento e seguindo em recuperação no período de 3 a 5 anos após a sua conclusão. (22, 21, 6, 16)

Apesar da correlação positiva entre o aumento do fluxo salivar com o maior tempo decorrido do término da radioterapia observada nesse estudo, não houve associação entre o tempo decorrido do término do tratamento com a hipossalivação. Isso demonstra que, apesar de o fluxo parecer aumentar com o passar do tempo, ainda assim continua

sendo um fluxo bastante reduzido, e o paciente continua com hipossalivação e os problemas decorrentes da pouca saliva, o que acaba impactando negativamente na qualidade de vida do paciente.(23) Dentre outras funções, a saliva exerce um importante papel na percepção do paladar, na formação do bolo alimentar, na mastigação, na deglutição e na fala.(8) Essas são funções que, quando afetadas, comprometem as atividades da vida diária do indivíduo e o seu convívio social, reduzindo a qualidade de vida. Isso foi demonstrado nesse estudo, quando observamos que os menores escores de qualidade de vida no questionário UW-QOL foram justamente nos domínios saliva, mastigação e paladar.

No presente estudo, a maioria dos pacientes que recebeu tratamento com quimioterapia concomitante à radioterapia apresentou hipossalivação, todavia, os testes de associação não evidenciaram relação entre as variáveis. Essa ausência de associação estatística vai no sentido oposto ao que apontam alguns estudos recentes, que sugerem que tratamentos que associam a radioterapia com a quimioterapia agravam os danos às glândulas salivares. (13, 14) Deve-se ressaltar, porém, que estes estudos citados não analisaram o fluxo salivar, observaram apenas subjetivamente a xerostomia. Hey et al. (15) realizaram mensuração salivar e relataram que a dose tolerada para radio-quimioterapia concomitante foi pelo menos 7 a 8 Gy menor do que na radioterapia isolada, corroborando com a tese de que a associação das modalidades representa maior probabilidade de dano ao tecido da glândula parótida. Por outro lado, outros autores que avaliaram o fluxo salivar de forma objetiva afirmam que a quimioterapia e a radioterapia concomitantes não parecem aumentar as chances de hipossalivação em comparação com a radioterapia isolada, (16, 17, 24) assim como verificado no presente estudo. De acordo com Chao et al. (16), nem a técnica de radiação (radioterapia de intensidade modulada (IMRT) versus não-IMRT) e nem a quimioterapia associada à radioterapia influenciaram de maneira independente no resultado funcional das glândulas salivares, apenas a dose de radiação.

De acordo com Sreebny (20), quando as exposições teciduais excedem cerca de 50Gy (5000 rad/s), a redução no fluxo é profunda e a redução da atividade das glândulas chega a mais de 90%. Estudos mostram que a gradativa recuperação do fluxo salivar normal da glândula parótida ocorre quando as doses não ultrapassavam 25-30 Gy, sugerindo que os danos, a recuperação dos tecidos glandulares e, conseqüentemente, a melhora do fluxo salivar dependem da dose de radiação.(9) Apesar da literatura mostrar que a redução do fluxo salivar, levando à hipossalivação, está proporcionalmente relacionada à dose de radiação recebida pelo paciente, (6, 7, 25, 26) no presente estudo não houve essa associação estatística. Isso pode ser justificado pelo fato de que a maior parte da amostra recebeu doses de radioterapia altas e semelhantes, acima de 60 Gy.

Muitos estudos abordam o ponto de corte para diagnóstico de hipossalivação em um intervalo entre 0.7 e 0.5mL/min. (8, 19, 20) O presente estudo definiu o menor valor como mais apropriado baseado no estudo de Sreebny (20), onde o autor sugere que a adoção de 0.5mL/min é mais prudente, apesar de salientar sobre a necessidade de mais dados

para uma melhor definição do ponto de corte. A abordagem também se baseou na média de idade obtida na amostra (59 anos), evidenciando a necessidade de um valor que demonstrasse maior prejuízo no fluxo salivar estimulado total, visto que possivelmente muitos dos indivíduos já faziam uso de outros medicamentos que pudessem interferir na salivação. A redução do fluxo salivar abaixo de 0.5mL/min tem sido associada a uma mudança no paladar, dificuldade na mastigação e na deglutição, dor e lesões de tecidos moles, exercendo um impacto negativo na qualidade de vida. Essa associação entre a redução da qualidade de vida e a hipossalivação foi demonstrada no presente estudo, através dos escores totais e, especialmente no domínio deglutição, função que está diretamente relacionada com a saliva e com a adequada alimentação do paciente. Assim, o impacto negativo na deglutição converge com a literatura no que se refere ao alerta para os cuidados nutricionais necessários para com essas pessoas.(10)

Ainda, quando avaliada a qualidade de vida em relação ao tempo decorrido do término da radioterapia, a associação encontrada no domínio saliva demonstrou que a qualidade de vida relacionada a esse aspecto foi maior nos pacientes que tinham terminado o tratamento há mais de 20 meses, reforçando a correlação evidenciada neste estudo entre o tempo decorrido do término da radioterapia e o fluxo salivar estimulado, discutido anteriormente e também demonstrado por outros autores. (21)

No presente estudo as médias dos escores de qualidade de vida nos pacientes com mais de 59 anos foram maiores em praticamente todos os domínios e houve associação estatística com o domínio ombro, indicando que pacientes com mais de 59 anos sentiram menos problemas relacionados à funcionalidade e à força do ombro. Tal resultado vai ao encontro de outros estudos, como o de Laraway et al., (27) que mostrou que pacientes mais velhos, com 65 anos ou mais, parecem enfrentar melhor os desafios impostos pelo tratamento oncológico, quando comparados aos pacientes mais jovens que tiveram câncer de cabeça e pescoço, refletindo em maiores escores nos domínios que avaliam função física e emocional, principalmente aqueles em relação à aparência, dor, ombro e ansiedade. Reisine et al. (28) sugerem que os pacientes mais jovens podem experimentar maior estresse e desânimo, além de estarem mais propensos à depressão.

Em relação ao estadiamento do tumor, o maior impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes em estágios avançados, quando relacionada com sua percepção sobre a própria aparência, pode estar relacionado com a maior agressividade dos tratamentos nesses casos. De acordo com a literatura, os tratamentos usados em estágios avançados da doença, além de requererem doses mais altas de radiação, muitas vezes necessitam da associação a outros medicamentos, apresentando mais efeitos adversos. (29, 30)

O presente estudo traz resultados importantes, que contribuem para o melhor conhecimento sobre a hipossalivação e o impacto sobre a qualidade de vida de pacientes com câncer de boca e orofaringe tratados com radiação, servindo

como evidência para suportar o desenvolvimento de estratégias que envolvam o cuidado do paciente a longo prazo, no intuito de promover melhor qualidade de vida para os sobreviventes. Novos achados relacionados ao tema são indispensáveis para que haja melhoria nas abordagens terapêuticas, associando multidisciplinaridade às técnicas menos invasivas e tecnologias acessíveis não apenas aos melhores centros médicos do mundo, mas também aos sistemas públicos de saúde.

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas. Os resultados são válidos para populações semelhantes, mas devem ser analisados com cautela devido ao desenho transversal do estudo e também ao número reduzido da amostra, que são limitações do estudo. Embora os resultados demonstrem uma correlação positiva entre o maior tempo decorrido do término da radioterapia e um maior fluxo salivar estimulado, este é um estudo transversal que não permite estabelecer uma relação de causa/efeito.

Diminuir os efeitos adversos de tratamentos antineoplásicos significa melhorar a capacidade clínica, física e emocional dos pacientes, impactando em melhor qualidade de vida. Novos ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais com um maior número de pacientes são necessários para testar hipóteses específicas em sobreviventes de câncer de cabeça e pescoço, visando corroborar os estudos já existentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sobreviventes de câncer de boca e orofaringe tratados com radioterapia mostraram alta prevalência de hipossalivação tardia que impactou negativamente na qualidade de vida desses pacientes, mesmo os que terminaram o tratamento a longo prazo. O tempo decorrido do término da radioterapia, apesar de não estar associado com a redução da hipossalivação, foi correlacionado com um maior fluxo salivar nos pacientes que foram avaliados em tempos maiores. A modalidade de tratamento que associou a radioterapia com quimioterapia não pareceu exercer um efeito aditivo nos danos às glândulas salivares e não foi associada à maior prevalência de hipossalivação da amostra estudada.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021, Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.

-
3. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. 2019. Portal Eletrônico do Instituto Nacional do Câncer. Available from: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Access: 18 jan. 2021.
 4. Massa ST, Osazuwa-peters N, Adjeiboakye E, Walker RJ, Ward GM. Comparison of the financial burden of survivors of head and neck cancer with other cancer survivors. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;145(3):239-249.
 5. Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med.* 2012;15(4):214-8.
 6. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. 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(2-3):457-62.
 7. Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol.* 1987;26(4):307-12.
 8. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2003;11(4):207-25.
 9. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. 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;45(3):577-87.
 10. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr.* 2007;26(3):289-301. doi: 10.1016/j.clnu.2007.01.005. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17368656.
 11. Gouvêa-Vasconcellos AF, Palmier NR, Ribeiro ACP, Normando AGC, Morais-faria K, Gomes-silva W, et al. Impact of Clustering Oral Symptoms in the Pathogenesis of Radiation Caries: A Systematic Review. *Caries Res.* 2020;54(2):113-126. doi: 10.1159/000504878.
 12. Bonzanini LIL, Soldera EB, Ortigara GB, Schulz RE, Antoniazzi RP, Ardenghi TM, et al. Clinical and sociodemographic factors that affect the quality of life of survivors of head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2019;28(4):1941-1950.
 13. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analysis of conventionally fractionated concurrent chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy alone in the definitive management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(1):50-61. doi: 10.1016/j.clon.2015.09.002
 14. Minhas S, Kashif M, Altaf W, Afzal N, Nagi AH. Concomitant-chemoradiotherapy-associated oral le-

- sions in patients with oral squamous-cell carcinoma. *Cancer Biol Med*. 2017;14(2):176-182. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0096.
15. Hey J, Jurgen S, Reinhard G, Dirk V, Christian R, Gernhardt M, et al. Effect of cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009;75(5):1475-1480.
 16. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, 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;49(4):907-16.
 17. Miah AB, Ulliford SL, Bhide SA, Zaidi SH, Newbold K, Lharrington KJ, et al. The effect of concomitant chemotherapy on parotid gland function following head and neck IMRT. *Radiother Oncol*. 2013;106(3):346.
 18. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, 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(12):1115-21.
 19. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139 Suppl:35S-40S.
 20. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. 2000;50(3):140-61.
 21. Braam PM, Roesink JM, Moerland MA, Raaijmakers CP, Schipper M, Terhaard CH. Long-term parotid gland function after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):659-64.
 22. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(4):938-46.
 23. Nascimento ML, Farias AB, Carvalho AT, Albuquerque RF, Ribeiro LN, Leao JC, et al. Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(6):e770-e775.
 24. Schulz RE, Bonzanini LIL, Ortigara GB, Soldera EB, Danesi CC, Antoniazzi RP, et al. Prevalence of hyposalivation and associated factors in survivors of head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Appl Oral Sci*. 2021; 29:e20200854
 25. 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;31(5):1141-64.
 26. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer*. 1972;30(5):1147-53.
 27. Laraway DC, Lakshmiah R, Lowe D, Roe B, Rogers SN. Quality of life in older people with oral cancer.

Br J Oral Maxillofac Surg. 2012;50(8):715-20.

28. Reisine S, Morse DE, Psoter WJ, Eisenberg E, Cohen D, Cleveland D, et al. Sociodemographic risk indicators for depressive symptoms among persons with oral cancer or oral epithelial dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(4):513–520.

29. Rana M, Kanatas A, Herzberg PY, Khoschdell M, Kokemueller H, Gellrich NC, et al. Prospective study of the influence of psychological and medical factors on quality of life and severity of symptoms among patients with oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(4):364-70. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.01.019.

30. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):199–212.