

AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS AO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

XEROSTOMIA ASSESSMENT IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER SUBMITTED TO TREATMENT RADIOTHERAPY

Renata Glauca Barros da Silva,¹ Aline Maria Pereira Cruz Ramos,² Cintia Yolette Urbano Pauxis Aben-Athar,² Ingrid Renny Silva Palha,¹ Adriana de Sá Pinheiro,¹ Tamires de Nazaré Soares¹

¹ Universidade da Amazônia – Unama/Belém – PA/Brasil. ² Universidade Federal do Pará/Belém – PA/Brasil.

Autor correspondente: Ingrid Renny Silva Palha e-mail: ingridrpalha@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar a relação entre a xerostomia e a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico. **Metodologia:** Estudo prospectivo do tipo caso-controle, desenvolvido no Hospital Ophir Loyola, com amostra constituída de 20 pacientes. A pesquisa foi desenvolvida em duas etapas, antes e após a radioterapia, com aplicação de um formulário próprio, questionário QLQ-H&N35 e a aplicação da sialometria espontânea. Para análise dos dados utilizou-se o Microsoft Office Excel 2010 e o programa Bioestat 5.4. **Resultados:** alta prevalência do gênero masculino (85%), grupo etário de 51 a 70 anos (40%) e CID 10 mais frequente C 32 (55%). Destacou-se o não uso de prótese dentária (60%), o tabagismo (85%) e o etilismo (95%). Houve predominância de tratamento com objetivo radical (85%), com 2Gy de dose fração de radiação (80%) e terapia concomitante de quimioterapia (60%) com o uso de cisplatina (100%). Observou-se que a prevalência de xerostomia após a radioterapia foi de 100%. Os escores do EORTC H&N35 medidos antes da radioterapia variaram de 40 a 90 pontos e após de 50 a 100 pontos. **Conclusão:** Após a radioterapia constatou-se redução do fluxo salivar, aumento da prevalência da xerostomia e a piora da qualidade de vida.

Palavras-chave: Câncer. Radioterapia. Xerostomia. Qualidade de vida.

Submetido em: 10/1/2017

Aceito em: 29/3/2017

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between xerostomia and the quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. **Methodology:** A prospective study of case-control, developed at Hospital Ophir Loyola, with sample consisting of 20 patients. The research was conducted in two stages, before and after radiation therapy, with application of a specific form, the QLQ-H & N35 questionnaire and the application of the spontaneous sialometry. For data analysis, we used the Microsoft Office Excel 2010 and Bioestat 5.4 program. **Results:** high prevalence of males (85%), age group 51-70 years (40%) and ICD 10 most frequent C 32 (55%). Stood out not using dental (60%), smoking (85%) and alcohol abuse (95%). Predominated treatment radical objective (85%) with 2 Gy radiation dose fraction (80%) and concomitant chemotherapy therapy (60%) with the use of cisplatin (100%). It was observed that the prevalence of xerostomia after radiation therapy was 100%. The scores of the EORTC H & N35 measured before the radiation ranged from 40 to 90 points and after 50 to 100 points. **Conclusion:** After radiotherapy, there was reduced salivary flow, increasing prevalence of xerostomia and worsening of quality of life.

Keywords: Cancer. Radiotherapy. Xerostomia. Quality of life.

INTRODUÇÃO

Durante a radioterapia muitos pacientes com câncer de cabeça e pescoço experimentam algum grau de toxicidade de acordo com a área irradiada, tipo de radiação ionizante, fração e dose terapêutica entregue, e fatores como idade, uso de medicações, quimioterapia concomitante, doenças sistêmicas podem acentuá-las (PINNA et al., 2015). As glândulas salivares são caracterizadas como órgãos de risco durante o tratamento radioterápico devido a sua radiosensibilidade. Assim, a Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) foi desenvolvida para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço com o objetivo de fornecer dose mais precisa e poupar as glândulas salivares. Estudos comparativos entre as tecnologias anteriores e a IMRT têm mostrado que a proteção é significativa, porém incompleta (RANDALL et al., 2013).

Os estudos em modelos animais demonstraram que há dano imediato da membrana plasmática da célula secretória glandular após a exposição à radiação ionizante, seguido de dano ao DNA e apoptose de células progenitoras acinares (KONINGS; COPPE; VISSINK, 2005). No entanto, o exato mecanismo molecular in vivo ainda permanece indefinido e o resultado do apoptose radioinduzida foi evidenciado pela redução do volume e disfunção glandular no decorrer do tratamento (VAN et al., 2010; JUAN et al., 2015).

Apesar do avanço tecnológico, a disfunção salivar ainda ocorre em menor grau, e pode ser manifestada por alteração qualitativa, quantitativa (hipossalivação) e/ou subjetiva (xerostomia). Esta toxicidade pode ser temporária ou irreversível se houver acúmulo de dose de 26–39 Gy (PINNA et al., 2015). Adicionalmente, a redução do fluxo salivar tende a disparar desordens como halitose, disgeusia, odinofagia, mucosite, alterações dentárias, dislalia, anorexia, perda de peso, e assim, afetar a qualidade de vida do paciente (DENG et al., 2015).

Esta pesquisa visa a fornecer ampliação técnico-científica específica à radioterapia, em que a xerostomia é uma complicação de difícil manejo e com consequências importantes na vida do paciente tendo efeitos indesejáveis, como desconforto bucal, perda do paladar (digeusia), dificuldades na fala (dislalia) e deglutição (disfagia), dentre outros efeitos ocasionados em tratamento radioterápico. Com intuito de contribuir ao conhecimento apresenta-se o seguinte questionamento: Qual a relação entre a xerostomia e a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico?

MÉTODO

Realizou-se estudo prospectivo do tipo caso-controle. Foram comparados os indivíduos com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico (caso) com indivíduos não submetidos (controle). O grupo controle foi composto pelos próprios pacientes antes de receberem radioterapia. A pesquisa foi realizada no município de Belém, Pará no Setor de Radioterapia do Hospital Ophir Loyola, no ano de 2013.

Foram incluídos no estudo os pacientes maiores de 18 anos que apresentaram performance de Karnofsky maior ou igual a 60 ou ECOG menor ou igual a 2, com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Excluiu-se os pacientes com diagnóstico prévio da Síndrome de Sjogren, que tiveram a remoção cirúrgica das glândulas salivares maiores e não aceitaram assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A coleta dos dados foi dividida em dois momentos, antes e após a radioterapia. No primeiro momento foi realizada a coleta de informações no prontuário e durante a consulta de enfermagem, mediante a utilização de instrumento próprio para identificação das variáveis clínico patológicas e socioepidemiológicas, seguida da utilização da técnica de sialometria espontânea e a avaliação da qualidade de vida, por meio do questionário

QLQ - H&N35. No segundo momento foi realizada apenas a aplicação da técnica de sialometria espontânea e do questionário QLQ-H&N35.

O questionário QLQ-H&N35 utilizado foi desenvolvido pela EORTC para avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer cabeça e pescoço. Consiste em 30 questões com quatro respostas possíveis tipo Likert de 4 pontos (ou seja: não - 1 ponto; pouco - 2 pontos; moderado - 3 pontos; muito - 4 pontos) e cinco questões com respostas binárias tipo sim - 2 pontos ou não - 1 ponto (VARTANIAN et al., 2007).

A técnica de sialometria foi realizada e avaliada utilizando o protocolo proposto pelo Radiation Therapy Oncology Group (1999). Antes da sialometria os pacientes foram orientados a não beber, comer, falar, realizar exercício físico ou escovar os dentes pelo menos 60 minutos antes da avaliação. A coleta foi feita em uma sala com pouca iluminação e sem efeitos visuais que pudessem estimular a salivação. O paciente foi orientado a ficar sentado com a boca semiaberta coletando toda saliva espontânea em um copo de material descartável, por 5 minutos, o qual posteriormente foi aferido com o auxílio de uma seringa graduada em ml (mililitros). Inicialmente o paciente foi orientado a deglutir toda a saliva depositada em sua boca, e depois acumulá-la durante 5 minutos e cuspi-la em um copo de material descartável de 50 ml.

A hipofunção da glândula salivar e a xerostomia foram classificadas de acordo com o sistema de classificação de xerostomia (GSX), o qual divide a xerostomia em três graus diferentes levando-se em consideração os dados subjetivos de boca seca e objetivos (BROCHADO, 2014).

Para a organização dos dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2010, enquanto que para os testes estatísticos utilizou-se o programa Bioestat 5.4. Foram realizados os seguintes testes: Teste T para amostras pareadas, o Teste de McNemar e a Correlação de Pearson. O nível de significância para todo o trabalho foi de 5%.

A presente pesquisa foi realizada após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Amazônia (Unama) sob o parecer nº 181.695/2013. Para a formulação e condução do estudo todos os preceitos éticos na pesquisa com seres humanos foram seguidos conforme a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012.

RESULTADOS

Vinte pacientes de ambos os sexos participaram do estudo, os quais foram atendidos no Serviço de Radioterapia do referido hospital. Destes, 85% eram do gênero masculino e 15% do gênero feminino. Ao considerar a distribuição dos pacientes entrevistados de acordo com a faixa etária, observou-se o maior número de indivíduos na faixa de 51 a 70 anos (40%). Constatou-se, ainda, com relação à Escala ECOG, que 80% apresentaram escore ECOG 0. Quanto ao CID-0, o C32 foi mais frequente (55%). Durante a entrevista foi relatado que 40% dos entrevistados não faziam uso de medicação, enquanto que 20% usavam dipirona. A maioria era/foi tabagista (85%) e etilista (95%) em algum momento da vida. Grande parte dos participantes não apresentou outras morbidades (75%). Para a indicação dos parâmetros foram utilizados dados referentes às variáveis sexo, idade, raça, diagnóstico, estadiamento tumoral, prescrição radioterápica, uso de medicações, etilismo, tabagismo, radioterapia prévia (cabeça e pescoço).

A respeito da prescrição radioterapêutica, observou-se que 85% estavam realizando tratamento com objetivo radical, com a dose fração sendo igual a 200 Gy (80%) e a dose total igual a 4.000-5.000 cGy (55%). Os que alegaram estar realizando tratamento quimioterápico foram 60% e destes 100% fizeram uso de cisplatina.

Quanto à análise do fluxo salivar inicial, 60% dos pacientes apresentaram fluxo salivar normal, de acordo com os dados objetivos, ou seja, fluxo salivar superior a 0,3 ml/min, 25% apresentavam xerostomia grau 1 e 15% apresentaram xerostomia grau 2. Quanto à avaliação do fluxo salivar final, nenhum participante apresentou fluxo salivar normal, todos os pacientes revelaram algum grau de xerostomia, 15% com grau 1, 50% com grau 2 e 35% com grau 3.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo a sialometria espontânea, antes e após a radioterapia – Radioterapia do HOL – 2012

Xerostomia	Fluxo salivar	
	Inicial (%)	Final (%)
Normal	12 (60)	-
Grau 1	5 (25)	3 (15)
Grau 2	3 (15)	10 (50)
Grau 3	-	7 (35)
Total	20 (100)	20 (100)

Fonte: Dados dos autores, 2013

Por meio da visualização da Tabela 1 foi possível constatar que a prevalência de xerostomia, nos pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, no momento anterior à radioterapia foi de 35% e no momento posterior foi de 100%, ou seja, todos apresentaram algum grau de xerostomia. Foi realizado o Teste-t (amostras pareadas) para melhor análise dos dados anteriores, no qual obteve-se valor de p significativo (p unilateral $< 0,0001$). A partir disso entende-se que o tratamento radioterápico altera significativamente o fluxo salivar, pois após o tratamento com radiação tal fluxo se reduz.

A variação do escore total EORTC H&N35, por paciente, foi de 40 a 90 pontos antes da radioterapia, com as pontuações mais frequentes sendo 46, 50 e 62. Já a variação do escore, após a radioterapia, foi de 50 a 100 pontos, as pontuações mais frequentes sendo 62 e 77.

A Tabela 2 apresenta os valores percentuais da distribuição dos pacientes entrevistados de acordo com o conjunto dos domínios da EORTC H&N35 em dois períodos diferentes, antes e após a radioterapia. Percebe-se que as classes irritação na boca ($p = 0,0020$), engasgamentos ($p = 0,0005$) e saliva pegajosa ($p = 0,0313$) obtiveram valor de p significativo, ou seja, menor que 0,05.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com Escores do EORTC H&N35 antes e depois da radioterapia – Radioterapia do HOL – 2012

Classes	Antes da radioterapia		Após a radioterapia		*p
	n	(%)	n	(%)	
Dor de cabeça	14	70	16	80	0,5000
Dor no maxilar	5	25	4	20	1,0000
Irritação na boca	4	20	14	70	0,0020
Dor na garganta	13	65	12	60	1,0000
Dificuldades de engolir líquidos	4	20	5	25	1,0000
Dificuldades de engolir pastosos	7	35	15	75	0,0078
Dificuldades de engolir sólidos	12	60	19	95	0,0156
Engasgamentos	5	25	17	85	0,0005
Problemas dentários	7	35	8	40	1,0000
Dificuldade em abrir a boca	6	30	6	30	1,0000
Boca seca	16	11	20	100	0,1250
Saliva pegajosa	14	70	20	100	0,0313
Dificuldade para sentir cheiros	5	25	6	30	1,0000
Dificuldade para sentir sabor	11	55	16	11	0,0625
Tosse	11	55	16	11	0,0625
Rouquidão	14	70	13	65	1,0000

*Teste de McNemar.

Fonte: Dados dos autores, 2013

As frequências do relato de boca seca entre os pacientes sofreram-se modificações após a radioterapia. Viu-se que antes o relato variou entre as classes “não” e “muito” e após a radioterapia variou entre “moderado” e “muito”. Ou seja, houve aumento do relato e da magnitude do problema entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço após a radioterapia.

Observa-se por meio da visualização da Tabela 3 o aumento dos escores de qualidade de vida e a diminuição da taxa de fluxo salivar após o emprego da terapia radioterápica.

Tabela 3 – Correlação entre taxas de fluxos salivar e qualidade de vida (EORTCH&n36) antes e após a radioterapia – Radioterapia do HOL – 2012

Escore Qualidade de vida Antes da RT	Sialometria Inicial	Escore Qualidade de Vida Após a RT	Sialometria Final
76	0,46	62	0,16
70	0,42	78	0,18
55	0,28	72	0,16
50	0,28	63	0,1
49	0,32	69	0,18
63	0,22	81	0,08
81	0,24	95	0,08
72	0,26	82	0,1
53	0,28	68	0,12
62	0,16	77	0,08
64	0,46	77	0,24
90	0,18	100	0,08
46	0,18	47	0,12
60	0,22	70	0,14
62	0,32	71	0,18
40	0,38	50	0,14
50	0,24	57	0,1
45	0,48	56	0,28
75	0,56	92	0,24
46	0,42	62	0,16

Fonte: Dados dos autores, 2013

Por meio da realização do Teste de Correlação de Pearson foi possível encontrar γ : - 0,0391 e p valor: 0,8700 antes da radioterapia e após os seguintes valores γ : - 0,1737 e p valor: 0,4639. A partir do teste foi possível inferir a existência de uma correlação inversa entre a qualidade de vida e a taxa de fluxo salivar. Embora essa correlação seja fraca e não tenha mostrado significância, este é um dado que não pode ser descartado considerando N da amostral pequeno.

DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos identificados neste estudo assemelham-se aos das publicações existentes, revelando atingir em sua maioria os homens (85%) (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006; CIUPA; SÁ, 2014). Este achado é semelhante aos estudos de SAWADA; Dias; Zago (2006). Tal situação pode estar no índice de achados na literatura que diz que o câncer de cabeça e pescoço atinge mais em homens do que em mulheres (BRENER et al., 2007; TORRENTE et al., 2013).

Com relação à localização dos cânceres, evidenciou-se a laringe como sítio isolado mais frequente (55%) entre os pacientes acompanhados, estando de acordo com diversos estudos (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006; TORRENTE et al., 2013; CIUPA; SÁ, 2014).

Identificou-se que cerca de 85% eram tabagistas e 95% etilistas, dados semelhantes a outros estudos (CAMPANA, GOIATO, 2013; CIUPA; SÁ, 2014). O tabagismo e o etilismo são fatores que proporcionam aos seus usuários maior probabilidade de desenvolver câncer de cabeça e pescoço, seja pelos componentes químicos ou pelo aumento à exposição a esses componentes. Além do uso dessas substâncias, outros fatores facilitam o desenvolvimento da doença, tais como exposição solar, influência genética, alimentação, entre outros (BRENER et al., 2007; TORRENTE et al., 2013).

Com relação à radiação total utilizada no emprego do tratamento radioterápico, foi possível constatar que a maior parte dos pacientes (55%) usou dose total de radiação de 40 – 50 Gy. Houve variação na dose total de radiação entre 40 e 70 Gy, semelhante a outro estudo (CIUPA; SÁ, 2014). Apesar de que a maior parte dos pacientes (75%) não apresentava comorbidades no momento do estudo, no entanto 15% relataram possuir Hipertensão Arterial Sistêmica. Sabe-se que a comorbidade é um fator a ser levado em consideração no quadro do paciente oncológico, haja vista a possibilidade de afetar a sua sobrevida, bem como as opções de tratamento (SILVA et al., 2016).

Observou-se, ainda, que 45% dos pacientes utilizaram dose total de radiação acima de 50 Gy e que esta dosagem pode ocasionar a interrupção permanente do fluxo salivar e conseqüentemente afetar a qualidade de vida do paciente (SILVA et al., 2016). Adicionalmente, os efeitos nocivos pertinentes à radioterapia estão relacionados a frequência da aplicação, a dosagem da radiação, estado do paciente durante o tratamento, tipo e radiosensibilidade do tecido saudável (SALAZAR et al., 2009).

Quanto ao uso de quimioterapia (diante do elevado percentual de emprego concomitante de radioterapia e quimioterapia, torna-se interessante medir o nível de interferência), verificou-se que 60% dos pacientes deste estudo realizaram sessão de quimioterapia simultaneamente com a radioterapia, fato que requer atenção, visto que a terapia paralela de radioterapia e quimioterapia acarreta o agravamento dos sinais e sintomas na cavidade oral dos pacientes oncológicos (CIUPA; SÁ, 2014).

Os cânceres malignos de cabeça e pescoço afetam o paladar dos pacientes tratados com radioterapia e/ou quimioterapia. Nesse sentido a cisplatina, medicamento utilizado na quimioterapia, é um agente alquilante que afeta as células em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico, acarretando alteração do paladar (CACCELLI; RAPOPORT, 2008).

Pôde-se verificar que a xerostomia foi prevalente, neste estudo, em 100% dos casos, após a radioterapia, tal qual outro estudo semelhante (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006; CIUPA; SÁ, 2014). A percepção da diminuição da saliva induz à busca precoce pela assistência especializada, evitando-se que haja gravidade da toxicidade como alterações da saúde bucal, como mastigação, deglutição e higienização, além de melhorar a qualidade de vida do paciente (CIUPA; SÁ, 2014).

A avaliação da qualidade de vida é muito complexa, pois envolve diversos aspectos. Quando se trata de pacientes oncológicos, em especial os com câncer de cabeça e pescoço, deve-se atentar para a severidade do impacto da patologia, da saúde e do tratamento (VARTANIAN et al., 2007), em virtude de tal câncer poder ocasionar importantes alterações em funções vitais relacionadas à comunicação, à alimentação e ao contato social, acarretando transtornos na sua vida, tanto na fase atual do tratamento quanto no momento posterior à terapêutica (SAWADA; DIAS; ZAGO, 2006).

Ao ponderar o comprometimento da qualidade de vida do paciente portador de câncer de cabeça e pescoço, por meio de um questionário específico, constatou-se o predomínio de boca seca (100%) e saliva pegajosa (100%). A elevação do grau no sistema de classificação de xerostomia (GSX) (EISBRUCH et al., 2003) mostra que quanto maior o grau menor o fluxo salivar do indivíduo, além de que todos os graus indicam xerostomia. Este é um sintoma que afeta a vida do paciente de diversas maneiras, entre elas a qualidade de vida.

O presente estudo mostrou a piora do fluxo salivar e conseqüentemente da qualidade de vida do paciente oncológico. O fluxo salivar e a qualidade da saliva do paciente submetido a tratamento radioterápico são alterados e relatados por vários estudiosos (JENSEN; VISSINK, 2014; ALGAVE; MOURÃO, 2015).

Concordando com esses relatos, em outro estudo Brener et al. (2007) encontraram aproximadamente 53% dos pacientes entrevistados queixando-se de boca de seca, por conta da diminuição do fluxo salivar. A xerostomia e/ou a hipofunção pode ser influenciada pelo estado psicossomático do paciente, pela terapêutica empregada, entre outros fatores. Tal condição provoca dificuldades diversas, devendo ser avaliados regularmente por instrumentos validados para aferir o impacto sobre a saúde bucal relacionado à qualidade de vida e à eficácia do tratamento e/ou a progressão da doença (JENSEN; VISSINK, 2014).

Torna-se deveras importante relatar a necessidade do envolvimento e da integração de uma equipe de saúde multidisciplinar, a fim de prevenir e tratar adequadamente os distúrbios apresentados pelos pacientes de forma a ajudar na redução do impacto do tratamento radioterápico na qualidade de vida (JENSEN; VISSINK, 2014; ALGAVE; MOURÃO, 2015).

Recomenda-se, ainda, que a investigação da qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço seja inserido na prática clínica cotidiana, pois seu conhecimento auxilia os profissionais da equipe de saúde nas tomadas de decisão a respeito do tratamento e das sequelas, bem como da adoção de medidas de ordem psicológica (BRENER et al., 2007).

CONCLUSÃO

Constatou-se a redução do fluxo salivar dos pacientes após a radioterapia e observou-se que essa redução interferiu negativamente na qualidade de vida (EORTC H&N36) desses pacientes. Neste estudo é possível inferir a existência de uma correlação inversa entre a qualidade de vida e a taxa de fluxo salivar.

Com uma sequela iminente do tratamento radioterápico aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço é necessário conhecermos esta sequela e seus impactos para dessa forma realizamos melhor a nossa assistência a essa paciente, ou seja, melhorar o manejo e o cuidado e contribuir com os nossos estudos no comitê científico.

REFERÊNCIAS

ALGAVE, D. P.; MOURÃO, L. F. Qualidade de vida em laringectomizados totais: uma análise sobre diferentes instrumentos de avaliação. *Rev. Cefac*, v. 17, n. 1, p. 58-70, 2015.

BRENER, S. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 53, n. 1, p. 63-69, 2007.

BROCHADO, J. I. *Xerostomia e produção de saliva artificial na doença oncológica*. Porto: Dissertação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa, 2014.

CACCELLI, E. M. N.; RAPOPORT, A. Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, v. 37, n. 4, p. 198-201, 2008.

CAMPANA, I. G.; GOIATO, M. C. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v. 34, n. 1, p. 20-26, jan./jun. 2013.

CIUPA, L.; SÁ, A. R. N. Avaliação das Complicações Bucais em Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço Submetidos à Radioterapia. *Rev Saúde e Biol.*, v. 9, n. 2, p. 4-12, 2014.

DENG, J. et al. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.*, v. 51, n. 9, p. 824-831, 2015.

Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Sem Rad Onc* 2003.13(3): 226-34

JENSEN, S. B.; VISSINK, A. Salivary Gland Dysfunction and Xerostomia in Sjogren's Syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin. N. Am.*, v. 26, p. 35-53, 2014.

JUAN, C. J. et al. Temporal Evolution of Parotid Volume and Parotid Apparent Diffusion Coefficient in Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated by Intensity-Modulated Radiotherapy Investigated by Magnetic Resonance Imaging: A Pilot Study. *PLoS One*, v. 10, n. 8, p. 1-14, 2015.

KONINGS, A. W.; COPPES, R. P.; VISSINK, A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 6, n. 2, p. 1.187-1.194, 2005.

PINNA, R. et al. Xerostomia induced by radiotherapy; an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag.*, v. 4, n. 11, p. 171-188, 2015.

RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP. *A phase III study to test the efficacy of the prophylactic use of oral pilocarpine to reduce hyposalivation and mucositis associated with curative radiation therapy in head and neck cancer patients*. RTOG97-09. Philadelphia, PA. Radiation Therapy Oncology Group, 1999.

RANDALL, K. et al. Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, v. 115, n. 6, p. 772-779, 2013.

SALAZAR, M. et al. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura. *Revisão Odonto.*, São Bernardo do Campo, v. 16, 2009. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistasims/index.php/O1/article/view/606/604>>. Acesso em: 20 set. 2015.

SAWADA, N. O.; DIAS, A. M.; ZAGO, M. M. F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 52, n. 4, p. 323-29, 2006.

SILVA, L. J. O. et al. Hipossalivação: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Bahiana de Odontologia*, v. 7, n. 2, p. 140-146, jun. 2016.

TORRENTE, M. C. et al. Human papiloma vírus infections in laryngeal cancer. *Head Neck*, n. 4, p. 581-586, 2013.

VAN, Holten M. J. et al. New insights in the vascular Supply of the human parotid gland – consequences for parotid gland-sparing irradiation. *Head Neck*, v. 32, n. 7, p. 837-843, 2010.

VARTANIAN, J. G. et al. Questionários para a avaliação de qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço validados no Brasil. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, v. 36, n. 2, p. 108-115, 2007.