

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**Prevalência dos Efeitos Secundários da Radioterapia em Doentes
com Tumores da Cavidade Oral**



Catarina Ribeiro Domingues

Orientador: Professor Doutor José Nascimento Costa

Co-Orientador: Dr.^a Maria Manuela Carrilho

Coimbra, Junho 2012

Prevalência dos efeitos secundários da radioterapia em doentes com tumores da cavidade oral

Domingues, Catarina*; Costa, José**; Carrilho, Maria***

* Aluna do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

** Professor Catedrático de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*** Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Área da Medicina Dentária

Av. Bissaya Barreto, Bloco de Celas

3000-075 Coimbra

Telf: +351-239 484 183

Fax: +351-239 402 910

Resumo

Introdução: As neoplasias malignas são um grupo de doenças caracterizadas pela perda de controlo da divisão celular bem como pela capacidade de invasão dos tecidos e órgãos vizinhos, com consequente comprometimento funcional.

O tratamento destas condições envolve a ressecção tumoral e a quimioterapia e/ou radioterapia.

A radioterapia é a aplicação terapêutica de radiação ionizante localizada; actua pela inibição do crescimento celular, particularmente relevante nas células com alta actividade mitótica. A radioterapia não diferencia as células neoplásicas, que se dividem rapidamente, das células normais com alta actividade mitótica, como as da mucosa oral, o que poderá levar ao aparecimento de efeitos secundários. Estes efeitos afectam directamente a qualidade de vida dos doentes.

Objectivos: Este trabalho teve como objectivo avaliar a prevalência dos efeitos secundários induzidos pela radioterapia da cabeça e pescoço em relação ao sexo, aos hábitos tabágicos e/ou alcoólicos, ao tipo de tratamento, à técnica utilizada, bem como em relação à prescrição efectuada.

Material e Métodos: A pesquisa foi feita no Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E., sendo realizada através da recolha de dados nos processos clínicos de 21 doentes com tumores da cavidade oral, submetidos a radioterapia externa, tratados em 2011 e escolhidos aleatoriamente. A descrição e análise dos dados foram efectuadas com recurso ao programa SPSS Statistics.v19, tendo os testes estatísticos, do tipo não-paramétricos, sido avaliados ao nível de significância de 5%.

Resultados: A xerostomia e a radiodermite foram os efeitos mais prevalentes, com uma percentagem de 95,2%. Outros efeitos, tais como, mucosite, disgeusia e disfagia, também estiveram presentes, embora numa percentagem inferior. Verificou-se não haver diferenças estatisticamente significativas quanto aos hábitos tabágicos, à técnica utilizada, à prescrição efectuada e quanto ao tipo de

tratamento realizado e os efeitos secundários (valores de p encontrados foram superiores a 0,05). Há diferenças estatisticamente significativas quanto aos hábitos alcoólicos e o nível de dor ($p=0,045$). Não há diferenças estatisticamente significativas quer entre as variáveis disgeusia e mucosite (coeficiente de Spearman=-0,228; $p=0,320$) quer entre as variáveis disgeusia e xerostomia (coeficiente de Spearman=0,212; $p=0,357$).

Conclusão: A radioterapia para tumores da cabeça e pescoço causa efeitos secundários severos para a cavidade oral. Torna-se imprescindível a actuação de um médico dentista dentro da equipa multidisciplinar de tratamento antineoplásico, dando ao doente condições para ser submetido às modalidades terapêuticas mais favoráveis, de modo a prevenir e/ou a reduzir os efeitos secundários.

Palavras chave: radioterapia, manifestações orais, prevalência dos efeitos secundários, xerostomia, mucosite, disgeusia, radiodermite

Introdução

As neoplasias malignas são um grupo de doenças caracterizadas pela perda de controlo da divisão celular bem como pela capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos, com conseqüente comprometimento funcional¹.

Estima-se que uma em cada três pessoas desenvolverá uma neoplasia em qualquer estadió da sua vida², sendo, por isso, consideradas, mundialmente, a 2ª causa de morte por doença³.

O cancro oral está entre os dez cancros mais frequentes a nível mundial e apresenta a maior taxa de mortalidade dentro das neoplasias do segmento cabeça-pescoço^{4,5}. Estima-se que ocorram mundialmente cerca de 500000 novos casos por ano, com uma mortalidade associada de 270000 casos, representando 6% da incidência e 5% da mortalidade de todos os cancros^{5,6}. Em Portugal, registam-se, anualmente, 1500 novos casos, a maioria no sexo masculino, sendo, neste género, considerado já a quinta causa de morte por doença oncológica⁵.

Do ponto de vista anatómico, a expressão *cancro oral* refere-se, segundo a Classificação Internacional de Doenças, ao conjunto de tumores malignos que afectam qualquer localização da cavidade oral, incluindo os lábios, as amígdalas e a faringe^{4,5}.

O tratamento destas condições envolve a cirurgia ressectiva do tumor, a quimioterapia e a radioterapia, quer isoladamente, quer na sua combinação^{1,2,5,7}, dependendo do tipo histológico e estadió/TNM tumoral, da acessibilidade cirúrgica, bem como do estado geral do doente^{2,6,7}.

A radioterapia refere-se à aplicação terapêutica de radiação ionizante localizada, com o objectivo de destruir as células neoplásicas^{2,5-8}. Baseia-se no facto de que as células com alta capacidade mitótica são mais sensíveis à radiação ionizante quando comparadas com as células com baixo *turnover*^{7,9}. A

radiação ionizante induz fenómenos de natureza bioquímica^{2,5}, levando à formação de radicais livres⁶, que causam alterações genómicas; é, contudo, incapaz de distinguir células neoplásicas, que se dividem rapidamente, de células sãs com alta actividade mitótica, como é o caso das células da mucosa oral^{7,9}. Em consequência disto, várias complicações afectarão o doente, estando estas relacionadas com o local irradiado, com a dose total administrada, com o número total de sessões de radiação, bem como com a associação de outras terapêuticas oncológicas¹⁰⁻¹². Assim, o sucesso da radioterapia depende da optimização do esquema terapêutico instituído para erradicar o tumor, minimizando, simultaneamente, os danos causados ao tecido são envolvente⁹.

São várias as modalidades de radioterapia que existem como terapia antineoplásica. Para o tratamento de tumores da cabeça e do pescoço, podem citar-se Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D-CRT), Radioterapia de Intensidade Modelada (IMRT), Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (SFRT) e Braquiterapia.

Os efeitos secundários induzidos pela radioterapia podem ser agudos ou tardios^{1,2,13} e constituem um processo fisiopatológico complexo e dinâmico que diminui a qualidade de vida do doente¹, podendo mesmo levar à necessidade de se interromper o tratamento antineoplásico¹⁰.

Os efeitos agudos iniciais da radiação são a mucosite e a xerostomia, que se manifestam uma ou duas semanas após o início da administração de radioterapia¹². A mucosite resulta de danos repetidos no tecido e começa a manifestar-se com doses de 10 a 20Gy¹⁴; já a diminuição do fluxo salivar ocorre logo a partir da administração de 10Gy, enquanto a permanente hipossalivação acontece para doses superiores a 25Gy¹². Esta diminuição do fluxo salivar, para além das complicações que acarreta na manutenção da homeostasia oral, leva a disgeusia, a disfagia, a odinofagia, e a mudanças na microbiologia oral, responsáveis pelo aparecimento de infecções bacterianas, fúngicas e virusais. Com o tempo manifestam-se, ainda, cáries de radiação, periodontopatias, trismos, hipersensibilidade dentária e, ainda, osteoradionecrose^{2,7,12,15}.

Pretende-se, com este trabalho, avaliar a prevalência dos efeitos secundários da radioterapia em relação ao sexo, aos hábitos tabágicos e/ou alcoólicos, ao tipo de tratamento, à técnica utilizada, bem como em relação à prescrição efectuada.

Materiais e Métodos

A pesquisa para a realização deste trabalho foi feita no Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E..

Os dados foram colhidos dos processos clínicos, escolhidos aleatoriamente, de alguns doentes com tumores da cavidade oral que iniciaram tratamento radioterápico no ano de 2011, tendo todos finalizado o tratamento antes desta pesquisa. A amostra, do tipo conveniência, totalizou 21 indivíduos.

Os dados obtidos foram registados num formulário e transferidos para uma base de dados do programa IBM SPSS Statistics.v19, onde foram posteriormente manipulados e analisados quanto à prevalência dos efeitos secundários da radioterapia da cavidade oral em relação ao sexo, aos hábitos tabágicos e/ou alcoólicos, ao tipo de tratamento, à técnica utilizada, bem como em relação à prescrição efectuada.

Uma vez que a amostra era pequena, optou-se por dicotomizar as variáveis relativas aos efeitos secundários, por forma a verificarem-se os pressupostos dos testes de proporções. O ponto de corte seleccionado foi de ≤ 1 e > 1 . Foram efectuados testes não-paramétricos, a um nível de significância de 5%.

Para avaliar a relação entre os efeitos secundários e os hábitos tabágicos e/ou alcoólicos, bem como, entre os efeitos secundários e a técnica utilizada recorreu-se ao teste de Fisher.

Para avaliar a correlação entre as variáveis disgeusia-xerostomia, bem como, disgeusia-mucosite recorreu-se a um gráfico de dispersão.

A variável prescrição apresenta 7 categorias distintas que, conjugadas com um número diminuto de casos, limita a análise estatística. Por esta razão, resolveu-se agrupar as categorias formando apenas duas. O critério adoptado para este agrupamento foi o de considerar a dose por sessão usando como ponto de corte o valor 2 Gy/sessão. Para avaliar a eventual associação entre esta variável e os efeitos secundários efectuou-se um teste de Fisher.

Para avaliar a eventual associação entre o tipo de tratamento e os efeitos secundários efectuou-se um teste de qui-quadrado. No entanto, observa-se a violação dos pressupostos devido ao facto do número de casos ser pequenos. Por esta razão, e como no caso do tipo de tratamento não é possível agrupar mais as categorias optámos por utilizar o método de Monte Carlo com 10000 amostras.

Resultados

A mostra, do tipo conveniência, totalizou 21 indivíduos, 5 doentes do sexo feminino e 16 doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 48 e os 82 anos, sendo a média de idades de 64 anos (tabelas I e II).

Tabela I - Frequência quanto ao sexo

	Frequência	Percentagem
Feminino	5	23,8
Masculino	16	76,2
Total	21	100,0

Tabela II – Distribuição etária da amostra

	N	Mínima	Máxima	Média
Idade	21	48	82	64,10

Do total dos indivíduos, 2 eram exclusivamente fumadores, 1 apresentava hábitos exclusivamente alcoólicos, 11 apresentavam simultaneamente hábitos tabágicos e alcoólicos e 7 não apresentavam qualquer um dos hábitos. Dos doentes fumadores, a média de Unidades de maço/ano (UMA) foi de 59.

Do total de doentes, 76,2% apresentavam tumor na língua, 9,5% apresentavam tumores quer no rebordo alveolar quer no pavimento bucal e, ainda, 4,8% dos doentes apresentavam tumores no palato duro (tabela III).

Tabela III – Frequência quanto à localização tumoral

Localização tumoral	Frequência	Porcentagem
Língua	16	76,2
Palato duro	1	4,8
Pavimento bucal	2	9,5
Rebordo alveolar	2	9,5
Total	21	100,0

À excepção de dois dos tumores, cuja análise histológica mostrou tratar-se, um de um carcinoma escamoso basalóide e o outro de um adenóide cístico, todos os outros tumores eram, histologicamente, espinho-celulares, correspondendo a 90,5% da amostra. O gráfico 1 mostra a distribuição histológica por cada localização tumoral. Assim, dos tumores da língua, 15 tratavam-se de tumores espinho-celulares e 1 de um escamoso basalóide. O adenoma cístico encontrado, localizava-se no palato duro e os restantes tumores encontrados, tratavam-se de espinho-celulares e localizavam-se tanto a nível do pavimento bucal como do rebordo alveolar.

Quanto ao estadio em que se encontravam, a maioria dos tumores (71,4%) encontrava-se no estadio IVa; os restantes 28,6% tratavam-se de tumores nos estadios II e III (tabela IV).

Do total dos doentes, 14 deles foram submetidos a radioterapia após cirurgia ressectiva do tumor; 6 doentes estavam sujeitos a radioterapia e quimioterapia concomitantes, também, aqui, iniciada a título adjuvante pós-cirurgia; e apenas 1 doente operado foi sujeito a radioterapia pós-quimioterapia (tabela V). Quanto à técnica utilizada, 15 dos doentes, correspondendo a uma percentagem de 71,4%, foram sujeitos a 3D-CRT, enquanto os restantes 6 doentes (28,4%) foram tratados com IMRT (tabela VI).

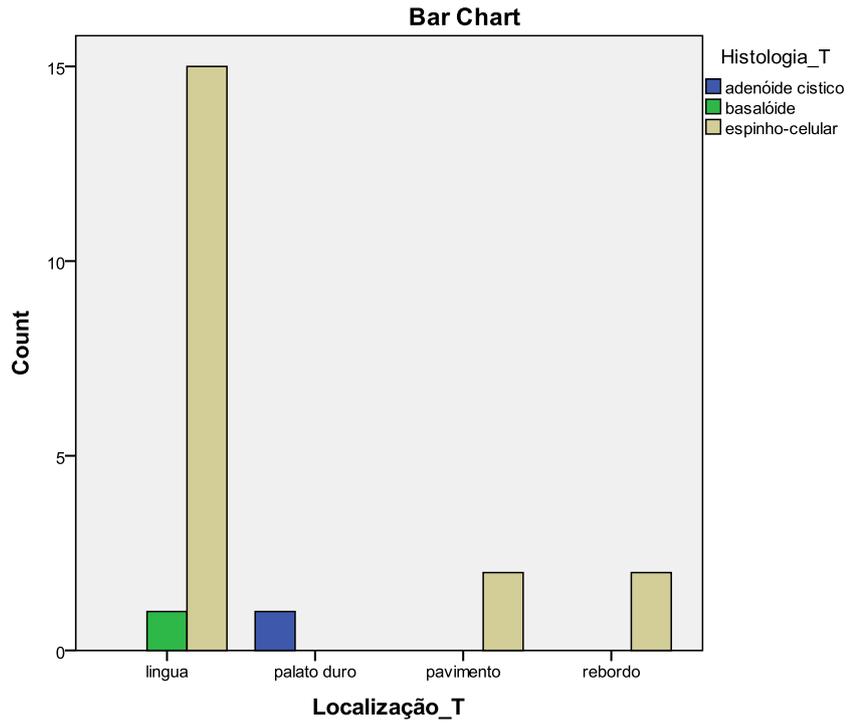


Gráfico 1 – Distribuição histológica por localização tumoral

Tabela IV – Frequência quanto ao estadio tumoral.
Sistema TNM para o estadiamento tumoral; AJCC,2010

Estadio	Frequência	Porcentagem
I	0	0,0
II	3	14,3
III	3	14,3
Iva	15	71,4
Total	21	100,0

Tabela V – Frequência quanto ao tipo de tratamento

Tipo de Tratamento	Frequência	Porcentagem
RT pós QT	1	4,8
RT pós-op	14	66,7
RT QT pós-op	6	28,6
Total	21	100,0

Tabela VI – Frequência quanto à técnica de radioterapia utilizada

Técnica	Frequência	Porcentagem
3D-CRT	15	71,4
IMRT	6	28,6
Total	21	100,0

A tabela VII mostra todos os efeitos secundários agudos registados nos processos clínicos analisados no período da pesquisa, em ambos os sexos e em todas as idades. Através desta, pode observar-se que a xerostomia e a radiodermite foram os efeitos mais prevalentes, dentro dos efeitos secundários encontrados, sendo detectados em praticamente todos os doentes (95,2% dos casos). A mucosite foi o efeito que se seguiu, com uma percentagem de 90,5% dos casos.

Tabela VII – Prevalência dos efeitos secundários em ambos os sexos e em todas as idades

Efeitos secundários	Número total de casos	%
Xerostomia	20	95,2
Disgeusia	13	61,9
Disfagia	13	61,9
Odinofagia	15	71,4
Radiodermite	20	95,2
Mucosite	19	90,5
Dor	13	61,9

A tabela VIII mostra a distribuição dos diferentes efeitos secundários consoante o grau de gravidade. Com um grau de gravidade I, o efeito secundário com mais casos relatados foi a xerostomia (17 casos); com um grau de gravidade II é a radiodermite que apresenta maior número de casos relatados; já para os efeitos com um grau de gravidade III é a mucosite a mais frequente e é, também, este efeito o único a ser relatado num grau de gravidade IV.

O efeito secundário mais prevalente no sexo feminino foi a disfagia, estando presente na totalidade dos casos. Quanto aos restantes efeitos, quer a xerostomia, quer a odinofagia, bem como a radiodermite e a mucosite foram encontrados em quatro dos cinco pacientes do sexo feminino, estando presentes, portanto, em 80% dos casos; a disgeusia e a dor foram os efeitos menos encontrados nos doentes do sexo feminino com uma percentagem de 40% (tabela IX). Quanto aos efeitos secundários encontrados nos doentes do sexo masculino, quer a xerostomia quer a radiodermite estavam presentes na totalidade dos doentes. De seguida, e com uma percentagem de 93,8%, temos a mucosite, estando presente em 15 dos 16 pacientes do sexo masculino. A disgeusia,

bem como a disfagia, a odinofagia e a dor também foram relatados nos processos clínicos, embora com uma prevalência menor que os três efeitos anteriormente referidos (tabela IX).

Tabela VIII - Distribuição da frequência dos diferentes efeitos secundários por graus de gravidade

Efeitos secundários	Nº de casos/grau				Total
	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	
Xerostomia	17	2	1	0	20
Disgeusia	4	8	1	0	13
Disfagia	4	8	1	0	13
Odinofagia	5	9	1	0	15
Riodermite	5	12	3	0	20
Mucosite	3	5	10	1	19
Dor	8	3	2	0	13

Tabela IX – Distribuição dos efeitos secundários quanto ao sexo

Efeito	Masculino (16)	Feminino (5)
Xerostomia		
Não	0	1
Sim	16	4
Disgeusia		
Não	6	2
Sim	10	3
Disfagia		
Não	8	0
Sim	8	5
Odinofagia		
Não	5	1
Sim	11	4
Riodermite		
Não	0	1
Sim	16	4
Mucosite		
Não	0	2
Sim	16	3

Verifica-se, pela aplicação do teste de Fisher, que não existe associação entre os efeitos secundários e os hábitos tabágicos (valores de $p > 0,05$). Existem diferenças estatisticamente significativas, embora marginais, quanto à associação entre os hábitos alcoólicos e a variável dor (Fisher, $p = 0,045$) (cf. Tabela X), sendo que a ausência de hábitos alcoólicos apresenta menor índice de dor (tabela XI).

Tabela X – Valores p encontrados para o teste de Fisher, realizado para avaliar a associação entre os efeitos secundários e os hábitos tabágicos e alcoólicos

Efeitos secundários	Valor p para o teste de Fisher (hábitos tabágicos)	Valor p para o teste de Fisher (hábito alcoólicos)
Xerotomia	P=1,000	P=1,000
Disgeusia	P=0,673	P=0,660
Disfagia	P=0,673	P=1,000
Odinofagia	P=0,387	P=1,000
Radiodermite	P=0,631	P=1,000
Mucosite	P=0,133	P=0,611
Dor	P=1,000	P=0,045

Tabela XI – Observações encontradas e esperadas para a variável dor, em relação aos hábitos alcoólicos

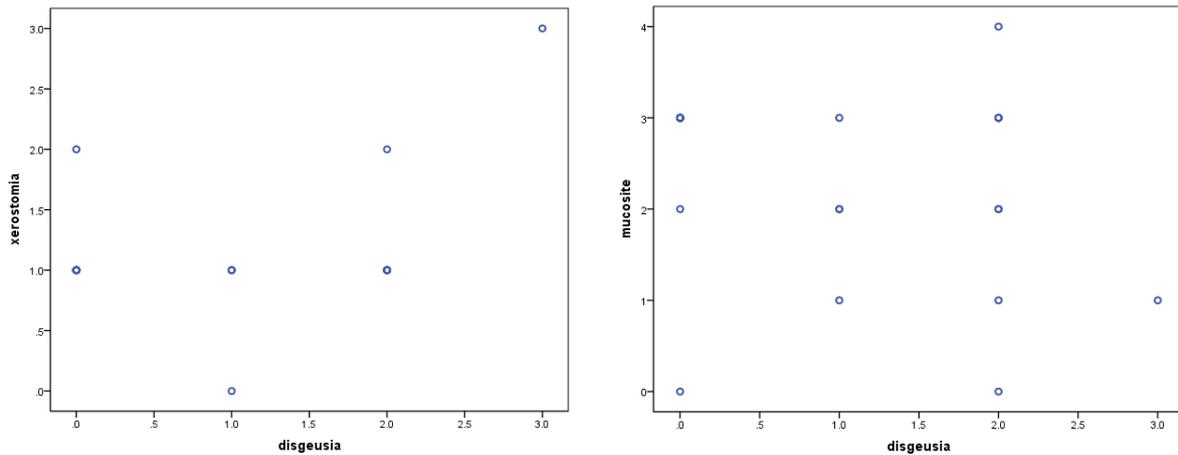
		Hábitos alcoólicos		
		Não	Sim	
Dor	≤ 1	Observações	9	7
		Observações esperadas	7	9
	> 1	Observações	0	5
		Observações esperadas	2	3

Pela aplicação do teste de Fisher, verifica-se que não existe associação entre a técnica utilizada e os efeitos secundários: xerostomia ($p = 0,184$), disgeusia ($p = 0,331$), disfagia ($p = 1,000$), odinofagia ($p = 1,000$), radiodermite ($p = 1,000$), mucosite ($p = 0,598$) e dor ($p = 1,000$). Nem associação entre a prescrição efectuada com nenhum dos efeitos secundários (valores de p encontrados foram todos superiores a 0,05).

Verifica-se, pela aplicação do método de Monte Carlo com 10000 amostras, que não existe associação entre o tipo de tratamento com nenhum dos efeitos secundários (valores p encontrados foram todos superiores a 0,05).

Os gráficos de dispersão seguintes mostram a relação entre as variáveis xerostomia e disgeusia (gráfico 2) e a relação entre as variáveis disgeusia e mucosite (gráfico 3). A correlação entre as

variáveis xerostomia e disgeusia mostra não haver associação significativa entre elas (Coeficiente de Spearman=0,212; p=0,357). O mesmo acontece com as variáveis mucosite e disgeusia (Coeficiente de Spearman=-0.228; p=0.320).



Gráficos 2 e 3 – Gráfico de dispersão entre as variáveis xerostomia-disgeusia e xerostomia-mucosite

Apenas um doente suspendeu o tratamento instituído devido a efeitos agudos severos na mucosa oral, tendo desenvolvido uma mucosite de grau IV.

Discussão

O cancro oral está entre os dez cancros mais frequentes a nível mundial e apresenta a maior taxa de mortalidade dentro das neoplasias do segmento cabeça-pescoço^{4,5}. É mais frequente nos doentes do sexo masculino, que nos do sexo feminino, embora esta diferença tenha tendência a diminuir, devido à banalização do consumo de tabaco e álcool (os principais factores de risco para estas neoplasias^{2,5,8,13}) por parte das mulheres^{2,4,5,8}; e ocorre, principalmente em doentes com mais de 50 anos de idade^{2,4,5}. Os resultados obtidos estão de acordo com o encontrado na literatura. Neste estudo, a amostra constituiu-se por cerca de 3 vezes mais homens que mulheres e, à excepção de um paciente, com 48 anos, todos os outros tinham mais de 50 anos de idade.

Quanto à localização anatómica do tumor, a língua é o local mais afectado por estas neoplasias⁵. Neste estudo, a língua, com uma percentagem de 76,2%, foi o local mais afectado, corroborando, assim, o relatado na literatura.

Mais de 90% dos tumores da cavidade oral corresponde, histologicamente, a carcinomas espinho-celulares^{4,13}. Os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com o encontrado na literatura: do total de 21 doentes, 19 deles, correspondendo a uma percentagem de 90,5%, foram diagnosticados com um carcinoma espinho-celular. O carcinoma escamoso basalóide está associado,

histologicamente, com o carcinoma espinho-celular. É uma neoplasia mais agressiva e com um prognóstico muito reservado e a sua localização habitual na cavidade oral corresponde ao pavimento oral e à língua¹⁶. A maioria dos doentes com este tipo de tumor é diagnosticada em estadios clínicos avançados¹⁷. O comportamento biológico agressivo destes tumores está associado à sua capacidade de proliferação celular e de invasão tecidual¹⁷. Mais uma vez, os resultados corroboram o encontrado na literatura. Foi relatado apenas um caso de carcinoma escamoso basalóide, num estadio avançado da doença (IVa), localizando-se ao nível da língua. Este doente terminou o esquema terapêutico instituído, mas veio a falecer 4 meses após o término do tratamento, o que mostra a agressividade e o mau prognóstico destes tumores.

A maioria dos doentes com tumores do segmento cabeça-pescoço recebe doses de radiação entre os 50 e os 70Gy^{12,16}. Esta dose é fraccionada por 5 a 7 semanas (1 sessão por dia/5 dias por semana), sendo o tamanho médio da fracção de, aproximadamente, 2Gy^{2,18}. O fracionamento da dose total de radiação é aplicado, devido às diferentes respostas de reparação das células tumorais e das células sãs. Doses de até 2Gy causam danos sub-letais ao ADN e as células sãs têm a capacidade de repará-los com maior facilidade e efectividade que as células neoplásicas e, por isso, reduz-se quer a ocorrência quer a severidade dos efeitos secundários^{9,18}. Os dados encontrados corroboram a literatura no que diz respeito à prescrição efectuada: todos os doentes do estudo receberam uma dose total entre 50 a 70Gy e os tratamentos duraram, em média, 7,0 semanas. Quanto à associação entre a prescrição feita e a ocorrência e severidade dos efeitos secundários, os resultados obtidos mostram não haver diferenças estatisticamente significativas. Estes resultados podem dever-se ao facto do número de casos ser diminuto (n=21) e à grande dispersão das variáveis.

Mais de metade dos novos casos de tumores diagnosticados, encontra-se em estadios avançados (III e IV)^{4,5}. Este facto leva a que o prognóstico global de sobrevida aos 5 anos continue a ser, ainda hoje, grave, sendo inferior a 30% para tumores nos estadios III e IV. Neste estudo, apenas 14,3% dos tumores (3 casos) foram diagnosticados nos estadios menos avançados, corroborando assim o que foi dito anteriormente.

A região orofacial contém uma das maiores concentrações de tecidos especializados e órgãos sensoriais do corpo humano e, por isso, os efeitos das terapias antineoplásicas são particularmente severos nesta região⁴. É inevitável a inclusão de estruturas como as glândulas salivares, a mucosa oral, a mandíbula e o maxilar no campo de incidência da radiação⁶. Portanto, devido a estes dois factores, é alta a probabilidade dos pacientes desenvolverem efeitos secundários decorrentes desta terapia. Contudo, quer a incidência precisa quer a prevalência dos efeitos secundários induzidos pela radioterapia são difíceis de obter, com taxas que variam dos 13 aos 89%⁶. Neste estudo, todos os pacientes desenvolveram mais do que um dos efeitos estudados.

As mudanças na quantidade e qualidade do fluxo salivar, como resultado da radiação, têm sido bem documentadas na literatura¹. A xerostomia constituiu o problema mais frequente e de maior duração para os doentes irradiados da cavidade oral⁷, apesar do baixo *turn-over* das células das glândulas salivares, o que levaria a pensar que seriam rádio-resistentes¹⁷. A diminuição do fluxo salivar ocorre

logo a partir da administração de 10Gy, enquanto a permanente hipossalivação acontece para doses superiores a 25Gy¹². Estima-se que o fluxo salivar reduza em cerca de 50 a 70% a sua quantidade para doses de 10 a 16Gy, sendo indetectável para doses acima de 40-42Gy¹⁹. As glândulas salivares raramente recuperam dos danos celulares causados pela radiação⁷. Estima-se que cerca de 92% dos pacientes submetidos a radioterapia da cavidade oral desenvolvam um quadro de xerostomia¹⁹. Neste estudo, a xerostomia foi o efeito secundário mais relatado, com uma percentagem de 95,2%, corroborando, assim, o encontrado na literatura.

Outro dos efeitos secundários da radioterapia relatados na literatura é a radiodermite. A pele, sendo um órgão caracterizado por possuir células com alta actividade mitótica, apresenta alta radiosensibilidade, e estima-se que cerca de 95% dos doentes tratados com radioterapia externa desenvolvem algum grau de radiodermite²⁰. Mais uma vez, este estudo vem corroborar o que é dito na literatura, com uma percentagem de 95,2% dos doentes a desenvolverem esta reacção aguda.

Mucosite define-se como uma inflamação da mucosa oral, que se inicia 1 a 2 semanas após o começo do tratamento^{1,2,7,10}, sendo causada por danos celulares directos, secundários à radioterapia⁶. A fisiopatologia desta condição ainda não está completamente esclarecida mas sabe-se que factores como morte celular e inibição mitótica na camada basal, assim como a descamação da superfície da mucosa oral, estão envolvidos no processo fisiopatológico^{6,10,18}. O sinal inicial de mucosite passa por uma lesão eritematosa e acontece para doses de cerca de 10Gy, ou seja, ao fim da primeira semana de um protocolo de radioterapia convencional de 7 semanas com doses diárias de 2Gy, cinco vezes por semana^{14,21-23}; a ulceração tende a acontecer para doses superiores a 30Gy^{14,21,23}. Mais de 80% dos doentes em tratamento radioterápico desenvolve mucosite em qualquer um dos graus^{6,18,23}. Este estudo vem, uma vez mais, corroborar o encontrado na literatura, com uma prevalência da mucosite de 90,5%.

A relação entre o tabagismo e/ou etilismo com a severidade da mucosite não está totalmente definida. Por um lado, *Vissink* e colaboradores, assim como, *Trucci* e colaboradores, afirmam que os doentes que apresentem uma mucosa oral comprometida devido a estes factores exibem graus de mucosite mais severos^{18,24}; por outro lado, *Belazi* e colaboradores afirmam que a severidade da mucosite não está relacionada com o consumo de álcool e/ou tabaco¹¹. No presente estudo, os resultados mostram não haver correlação entre estas variáveis (Fisher, $p=0,133$ e $p=0,611$, respectivamente). Contudo, estes resultados podem ser devidos à pequena amostra do estudo e ao facto de haver uma grande dispersão das variáveis. Mais estudos serão necessários para obtermos respostas mais fiáveis em relação a esta questão.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a mucosite oral em 5 graus, de acordo com a severidade da mesma, baseada em dados clínicos^{22,24}. O grau 0 é atribuído à mucosa com aspecto normal; o grau 1 designa a presença de eritema e dor; o grau 2 corresponde à presença de eritema e úlceras pouco extensas que não afectem a capacidade do doente ingerir alimentos sólidos; o grau 3 diz respeito à presença de úlceras pouco extensas mas que limitem a ingestão por parte do doente a apenas alimentos líquidos; por último, o grau 4 categoriza a presença de úlceras extensas e a

impossibilidade de deglutição^{22,24}. Num estudo realizado por *Ikebe* e colaboradores, a maioria dos doentes desenvolveu mucosite grau 2, com uma percentagem de 54%²⁵. No presente estudo, o grau de mucosite mais relatado foi o 3, com uma percentagem de 47,6%, não estando, então, de acordo com os dados encontrados na literatura. Mais uma vez, se pode dizer que o número limitado da amostra poderá ter contribuído para este facto.

A mucosite trata-se de uma das principais causas de dor oral nos doentes submetidos a radioterapia da cavidade oral e pode atingir níveis significativos de gravidade, o que compromete a nutrição e a qualidade de vida destes doentes, promovendo infecções e, por vezes, levando a modificações ou à interrupção dos protocolos instituídos, com impacto directo na sobrevida dos pacientes^{22,23,25-27}. Neste estudo, um dos doentes suspendeu o *bost* por ter desenvolvido uma mucosite de grau 4; e três outros tiveram necessidade de alimentação entérica (desenvolveram mucosite de grau 3), o que justifica que nestes doentes não tenha sido diagnosticado nenhum grau (ou tenha sido diagnosticado apenas um grau ligeiro) de disfagia.

A disgeusia corresponde à distorção ou diminuição do sentido do paladar e pode ser causada por radioterapia da cabeça e pescoço, tratando-se de um problema relativamente comum para os doentes sujeitos a esta terapia²⁸. Esta alteração inicia-se logo ao fim de 2-3 dias após o começo da terapia, portanto, com doses tão pequenas quanto 2-4Gy²⁷, e pode ser devida a danos nas células nervosas e/ou nas células gustativas. Se a causa for nervosa, e uma vez que as células nervosas não têm capacidade de se regenerar, o doente não recuperará desta condição; por outro lado se a causa for devida a danos nas células gustativas, o doente apresentará algum grau de recuperação, já que estas células têm a capacidade de repovoar o tecido a cada 10 dias²⁸. Segundo *Porter* e colaboradores, a alteração do sentido do paladar é comum nos doentes com tumores da cabeça e pescoço e afecta praticamente todos os doentes sujeitos a radioterapia, com uma percentagem acima dos 90%^{13,29}. Neste estudo, a prevalência desta condição ficou um pouco aquém do esperado, com uma percentagem de casos de 61,9%, não indo, assim de acordo ao encontrado na literatura.

Tem sido sugerido que a disgeusia devida a radiação está relacionada com o grau de xerostomia, uma vez que a saliva é o solvente para os estímulos gustativos²⁸. No entanto, estudos indicam que não há diferenças estatisticamente significativas entre os graus de xerostomia e os de disgeusia^{28,29}. Neste estudo, verificou-se não haver diferenças estatisticamente significativas entre estas duas variáveis (Coeficiente de Spearman=0,212; p=0,357) o que corrobora os dados relatados na literatura. Por outro lado, há estudos que indicam haver correlação entre o grau de disgeusia e o grau de mucosite, uma vez que nos doentes que apresentem mucosite mais severa, há grande probabilidade de haver maior destruição das células gustativas²⁹. No presente estudo, este dado, contudo, não se verificou (Coeficiente de Spearman=-0.228; p=0.320), provavelmente devido à grande dispersão dos casos pelos diversos graus de mucosite.

No que diz respeito à técnica utilizada, sabe-se que a prevalência dos efeitos secundários diminui com a utilização de IMRT, devido às características desta modalidade terapêutica, ao permitir dividir o feixe de radiação em níveis de intensidade diferentes¹³. O feixe colimado é modelado de acordo com

a forma do tumor, permitindo que este tratamento alcance um elevado grau de precisão¹³. A Radioterapia com Intensidade Modelada permite, assim, limitar, ainda mais, quando comparada com a Radioterapia Conformacional em 3D, a quantidade de radiação recebida pelos tecidos sãos¹³. Neste estudo verificou-se, contudo não haver associação entre a técnica de radioterapia utilizada e a prevalência e severidade dos efeitos secundários encontrados (valores de p encontrados superiores a 0,05), mais uma vez, devido, principalmente ao facto da grande dispersão pelas variáveis (apenas 6 doentes, em 21, foram tratados com IMRT).

Em relação ao tipo de tratamento, sabe-se que o regime de radioterapia e quimioterapia concomitante aumenta a eficácia do tratamento. No entanto, sabe-se, também, que este regime leva ao aumento da prevalência e severidade dos efeitos secundários^{7,8,13,18,19}, uma vez que as drogas anti-tumorais, usadas nos regimes quimioterápicos, actuam como sensibilizadores da radiação, aumentando, assim, a susceptibilidade da mucosa oral à radiação, gerando uma alta toxicidade para o doente^{8,25}. No presente estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto ao tipo de tratamento e a prevalência e/ou severidade dos efeitos secundários, devido, mais uma vez, ao número limitado de casos (n=21) e à alta dispersão da amostra pelas variáveis.

Conclusão

A radioterapia para tumores da cabeça e pescoço causa efeitos secundários severos para a cavidade oral. Uma avaliação cuidada da cavidade oral antes da radioterapia e uma planificação correcta do tratamento são fundamentais para prevenir o mais possível o aparecimento destes efeitos, ou pelo menos, para evitar que evoluam para um estadio mais severo. Torna-se imprescindível a actuação de um médico dentista dentro da equipa multidisciplinar de tratamento antineoplásico, quer nas fases iniciais de diagnóstico, quer durante a terapia, dando ao doente condições para ser submetido às modalidades terapêuticas mais favoráveis, de modo a prevenir e/ou a reduzir os efeitos secundários.

Agradecimentos

Para que a realização deste trabalho fosse possível, tenho que agradecer ao meu Orientador, Professor Doutor José Nascimento Costa, bem como à minha Co-orientadora, Dr.^a Maria Manuela Carrilho; sem eles, este trabalho não seria exequível.

Não posso deixar de agradecer, também, ao Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E., onde pude fazer um estágio de observação, assistindo a várias sessões de radioterapia, bem como, por me ter autorizado a consultar os processos clínicos de doentes com tumores da cavidade oral submetidos a tratamento radioterápico, de onde retirei os dados necessários à realização deste trabalho.

Quero agradecer, também, à Dr.^a Tânia Serra, Médica Interna no Serviço de Radioterapia do IPOCFG, E.P.E., que me ajudou na consulta e recolha dos dados dos processos clínicos dos doentes. Quero agradecer-lhe, ainda, por me ter ajudado com a análise estatística dos dados recolhidos.

Não posso deixar, também, de agradecer ao Dr. Francisco Caramelo, pela ajuda dada, também, ao nível da análise estatística dos dados recolhidos. Sem ele, este trabalho não seria, de todo, possível.

Referências Bibliográficas:

1. Kumar D, Rastoggi N, Kapur S, Singh A. Oral Complications And Its Management During Radiotherapy. *Indian Journal of Dental Sciences*, 2011; 3(4)
2. Burke M. Oral effects of radiotherapy to the head and neck. *Dental Nursing*, 2008; 4(6)
3. Hespanhol F, Tinoco E, Teixeira H, Falabella M, Asss N. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2010; 1(15)
4. Sousa D. Contribuição para o estudo do carcinoma pavimentocelular da mucosa oral – factores tumorais de prognóstico. Lisboa, 2009; Doutoramento; Universidade de Lisboa.
5. Antunes A e colaboradores. Perfil Epidemiológico do Câncer Bucal no CEON/HUOC/UPE e HCP. *Odontalgia. Clin.-Cientif*, 2003; 3(2); 181-186
6. Jham B e colaboradores. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Invest*, 2008; 12:19-24
7. Thomson P e colaboradores. General medicine and surgery for dental practitioners. Part 6 – cancer, radiotherapy and chemotherapy. *British Dental Journal*, 3010; 209(2)
8. Santos M e colaboradores. Factores de risco em radioterapia de cabeça e do pescoço. *Ver Gaúcha Odontol*, 2010; 58(2); 191-196
9. Kasat V e colaboradores. Radiotherapy: An Update. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 2010; 22(4)
10. Aziz L, Ebenfelt A. Mucosal secretion changes during radiotherapy in the oral cavity. *Clin Oral Invest*, 2007; 11:293-296
11. Belazi M e colaboradores. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immunol*, 2004; 19:347-351
12. Palmela P, Salvado F. *Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos*. 1ª Edição 2010
13. Brady L W, Heilann H P, Molls M, Nierder C. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach. *Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008
14. Redding S e colaboradores. Cancer therapy-Related Oral Mucositis. *Journal of Dental Education*, 2005; 69(8)
15. Kirchner S e colaboradores. Dental therapy before and after radiotherapy—an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Invest*, 2009; 13:157-164
16. Junior R e colaboradores. Basaloid squamous cell carcinoma of retromolar trigone - A case report with review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2011; 15(2)
17. Góes F. Carcinoma Escamoso Basalóide na mucosa bucal: Comportamento clínico, prognóstico e análise da expressão de PCNA, p53, BAX e BCL-X. São Paulo, 2003. Doutoramento. Faculdade de Odontalgia de Bauru da Universidade de São Paulo.
18. Vissink A e colaboradores. Oral Sequelae of Head and Neck Radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003; 14(3):199-212
19. Bhide S e colaboradores. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology prevention and treatment. *Clinical Oncology*, 2009; 21:737-744

20. Blecha F e colaboradores. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsidies para intervenções de enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2006; 52(2):151-163
21. Scully C e colaboradores. Mucosal Diseases Series. Oral mucositis. *Oral Diseases*, 2006; 12, 229-241.
22. Silva Júnior F e colaboradores. Mucosite oral induzida por radiação: uso de factores de crescimento e de laser. *Ver Gaúcha Odontol*, 2010; 58(4): 511-514
23. Stokman M e colaboradores. Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells. *J oral Pathol Med*, 2001; 31:153-157
24. Trucci V e colaboradores. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. *Rev odonto ciênc*, 2009; 24(3):309-314
25. Ikebe T e colaboradores. Severity of oral mucositis correlates with the response of oral cancer to preoperative radiochemotherapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2005; 34: 642-645
26. Santos P e colaboradores. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO*, 2009; 57(3):339-344
27. Nicolatou-Galitis O e colaboradores. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med*, 2000; 30:471-480
28. Sandow P e colaboradores. Taste Loss and Recovery Following Radiation Therapy. *J Dent Res*, 2006; 85(7):608-611
29. Porter S e colaboradores. Taste dysfunction in head and neck malignancy. *Oral Oncology*, 2010; 46:457-459

Anexos

À aluna, coube a pesquisa bibliográfica para enquadramento teórico do tema, bem como a formulação do formulário para recolha dos dados necessários, a recolha dos dados dos processos clínicos dos pacientes, o tratamento estatístico dos dados, nomeadamente, em relação à análise descritiva da amostra e, ainda, escrita do artigo de I&D sob a supervisão do Co-Orientador e do Orientador.

A aluna fez, ainda, um estágio de observação no IPOCFG,E.P.E., onde assistiu ao tratamento radioterápico de doentes com tumores na cavidade oral, o que lhe permitiu um melhor enquadramento prático do tema.

Efeitos Secundários da Radioterapia da Cavidade Oral

Formulário para Tese de MI em Medicina Dentária

1. Sexo: F M

2. Idade: ____ (anos)

3. Hábitos Tabágicos: Não
 Sim

4. UMA: ____

5. Hábitos Alcoólicos: S N

6. Localização do Tumor: ____

7. Histologia do Tumor: ____

8. Estadio do Tumor: ____

9. Tipo de Tratamento: RT pré-operatório
 RT pós-operatório
 RT QT
 RT QT pós-operatório

10. Técnica de Tratamento: 3D-CRT
 IMRT

11. Região Irradiada: ____

12. Prescrição: ____/____/____ (Gy/fr/semanas)

13. Efeitos Secundáriosv (grau): Mucosite

Xerostomia
Disgeusia
Disfasia
Odinofagia
Radiodermite
Dor

14. Tratamento Instituído: ____

15. Houve interrupção do tratamento? S N