



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

MILENA RAYANE DE ANDRADE TEIXEIRA

**PARÂMETROS SIALOMÉTRICOS E SIALOQUÍMICOS
EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE
CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À TRATAMENTO**

CAMPINA GRANDE/ PB

2014

MILENA RAYANE DE ANDRADE TEIXEIRA

**PARÂMETROS SIALOMÉTRICOS E SIALOQUÍMICOS
EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE
CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À TRATAMENTO**

*Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), como
parte dos requisitos para obtenção do título de
bacharel em Odontologia.*

Aluna: Milena Rayane de Andrade Teixeira

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Pollianna Muniz Alves

CAMPINA GRANDE/ PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

T266p Teixeira, Milena Rayane de Andrade.

Parâmetros sialométricos e sialoquímicos em pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço submetidos à tratamento [manuscrito] / Milena Rayane de Andrade Teixeira. - 2014.

74 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves, Departamento de Odontologia".

1. Neoplasia de cabeça e pescoço. 2. Saliva. 3. Tratamento antineoplásico. I. Título.

21. ed. CDD 616.31

MILENA RAYANE DE ANDRADE TEIXEIRA

**PARÂMETROS SIALOMÉTRICOS E SIALOQUÍMICOS
EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE
CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À TRATAMENTO**

*Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Odontologia da Universidade
Estadual da Paraíba (UEPB), como parte dos
requisitos para obtenção do título de bacharel em
Odontologia.*

DATA DA APROVAÇÃO: 16/07/14

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro
(1º avaliador)



Prof. Dr. Cassiano Francisco WeegeNonaka
(2º avaliador)



Prof. Dr. Pollianna Muniz Alves
(Orientadora)

*Aos meus pais,
Manoel Teixeira de Deus e Rosimar Lins de Andrade Teixeira,
que sempre me apoiaram e incentivaram. Meus
exemplos de persistência e coragem.
E ao meu irmão, Mozart Ramon de Andrade Teixeira,
pelo companheirismo e cumplicidade.*

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus, inteligência suprema, causa primeira de todas as coisas. Por sempre conduzir meus passos através de Sua sabedoria e permitir-me a conquista do título de Cirurgiã-dentista.

Aos meus pais Manoel Teixeira e Rosimar Lins, pelo infinito esforço, pelo exemplo de força e perseverança, fundamentais em minha vida e minhas escolhas, permitindo ser quem sou com orgulho e dignidade. E pelos ensinamentos de quem exerce, com amor, tudo o que faz. Que fizeram de meus sonhos os seus. E me ensinaram a abraçar todas as oportunidades e valorizar todas as conquistas, sem perder a fé, a humildade e a coragem de lutar. Obrigada pelo incentivo, conselhos, compreensão e amor incondicional.

Ao meu irmão Mozart Ramon, pela amizade, carinho, apoio e confiança. Pela união em todos os momentos.

Um agradecimento carinhoso a todos os meus familiares, por entender minhas constantes ausências, pelo carinho e apoio. E em especial à tia Santana, aos meus avós, Augusto e Sebastiana, pela alegria e união em todos os momentos, e à João de Deus (*in memorian*) e Celina (*in memorian*) pelas grandes lições de vida.

Ao meu namorado, João Neto, pelo apoio em todos os momentos. Pela paciência, companheirismo, carinho e incentivo aos meus sonhos.

Agradecimento aos meus amigos próximos e distantes, em especial àqueles que conquistei durante a vida acadêmica, por toda a convivência e amizade, e que dividem comigo a paixão pela Odontologia. Vocês são inesquecíveis!

À Alisson Alves, que muito contribuiu para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Deborah Ellen e Priscilla Hellen, minhas duplas de atendimentos durante o curso. Obrigada pela paciência e aprendizado diário.

À Mikaelle Aryelle, companheira de curso e de apartamento, que por força do destino nos aproximamos e construímos uma bela amizade. Obrigada pela companhia.

Às minhas amigas Cristiane Gabriel, Marília Leite, Natalia Fernanda, Nathália Maênia e Yannara Daniel, que às vezes distantes, sempre se fizeram presentes.

Aos mestres pelo conhecimento, ética, sabedoria e conhecimentos transmitidos ao longo de minha formação durante o processo acadêmico, em especial aqueles que

fazem parte do departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Aos funcionários da UEPB pela atenção e contribuições diárias.

À minha orientadora Pollianna Muniz Alves, que me ensinou o caminho da pesquisa, com ética, honestidade e competência, e que muito contribuiu para o meu crescimento profissional. Obrigada pela oportunidade e pela amizade.

À minha banca examinadora, Prof^o. Cassiano Nonaka pelo exemplo de empenho e sabedoria no que realiza, e motivo de inspiração pelo grande profissional que é. E Prof^o. Ricardo Castro, pela confiança atribuída a esta pesquisa e contribuição na estatística de dados que me permitiram completar esse estudo.

Agradecimento à Fundação Assistencial da Paraíba - FAP, por proporcionar as condições para a realização desse estudo, e aos pacientes do Centro de Radiologia, que concordaram em participar dessa pesquisa e que transformaram com suas histórias os nossos dias de trabalho mais leves.

À Yasmine, pela contribuição com a estatística dos dados.

Ao programa de Pesquisa e Iniciação Científica da UEPB, por proporcionar a realização desse estudo e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

Ao Laboratório de Patologia e ao Laboratório de Análises Clínicas – LAC, pela disponibilidade e ajuda na condução do experimento.

A todos que direta ou indiretamente participaram desse trabalho e de minha formação, a minha especial gratidão.

Muito obrigada.

RESUMO

Objetivos: Esta pesquisa teve como objetivos avaliar os parâmetros sialométricos e sialoquímicos de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, durante o tratamento antineoplásico. **Metodologia:** O estudo foi realizado em um dos centros de referência em Oncologia, no período de agosto de 2012 a junho de 2013. A amostra foi composta por dois grupos: grupo I (n=20) – doente e grupo II (n=20) – sadio. A coleta de saliva não estimulada foi realizada pelo método de *Spiting* e, a estimulada pelo método da goma base, a qual foi utilizada para análise do fluxo salivar estimulado e não estimulado, pH e capacidade tampão. Para a mensuração da amilase e ácido úrico salivar utilizou-se da técnica da espectofotometria. Para as análises estatísticas utilizou-se o SPSS versão 17.0, com valor de p ($p < 0,05$) e para as associações foram empregados os testes de Mann Whitney, Exato de Fisher e o Teste T não- pareado. **Resultados:** observou-se que a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (n=11; 55%) com a faixa etária acima dos 41 anos de idade (n=18, 90%). Quanto ao tabagismo e alcoolismo associados, a maior parte relatou fazer uso (n=11; 55%). As médias encontradas para o fluxo salivar estimulado foi 0,82 mL/mim, fluxo não estimulado foi 0,37 mL/mim, pH=7,35, CT=4,67, Amilase=22557,82 (U/L) e Ácido úrico=2,10 (U/dl), esses valores foram inferiores em relação ao grupo dos pacientes saudáveis, porém sem diferença estatisticamente significativa. Houve associação estatisticamente significativa entre o sexo e a mensuração da amilase ($p=0,036$). **Conclusão:** Sugere-se que a radioterapia e a quimioterapia, assim como, a presença de hábitos nocivos, contribuíram para a diminuição dos níveis de amilase, ácido úrico, pH e capacidade tampão em pacientes doentes, conseqüentemente, favoreceram a ação de radicais livres na região.

Palavras-chave: Saliva. Neoplasia Maligna de Cabeça e Pescoço. Tratamento Antineoplásico.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate sialometrics and sialochemical parameters and of patients with head and neck malignant, during their treatment. **Methodology:** The study was conducted in one of the reference centers in Oncology, from August 2012 to June 2013. The sample consisted of two groups: group I (n=20) - patients (with malignant neoplasms) and group II (n=20) - healthy (no malignancy). The collection of saliva was performed by the method of Spiting and stimulated by the method base gum, which was used for the analysis of stimulated and nonstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity. For the measurement of salivary amylase and uric acid was used the technique of spectrophotometry. For statistical analyzes we used SPSS version 17.0, p-value ($p < 0.05$) and Mann Whitney tests, were used Fisher exact and the T Test unpaired. **Results:** It was observed that most of the individuals were male (n = 11, 55%) within the age group above 41 years of age (n = 18, 90%). As far as smoking and alcoholism associated, most reported that they used (n = 11, 55%). The average percent of the stimulated salivary flow rate was 0.82 ml / min and unstimulated flow was 0.37 ml / min, pH = 7.35; CT = 4.67; = 22557.82 Amylase (U / L) = 2.10 Uric Acid (U / dL), these values were lower in patients receiving treatment, and mostly smoking There was a statistically significant correlation between sex and amylase ($p = 0.036$). **Conclusion:** It is suggested that radiotherapy and chemotherapy, as well as the presence of harmful habits contributed to the decreased levels of amylase, uric acid, pH and buffering capacity, in sick patients, thus favoring the action of free radicals in the region.

Keywords: Saliva. Malignant neoplasm of head and neck. Antineoplastic treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
CCE	Carcinoma de células escamosas
CCEO	Carcinoma de células escamosas oral
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
TNM	Sistema de estadiamento clínico
pH	Potencial Hidrogeniônico
CT	Capacidade Tampão
AU	Ácido Úrico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
NO3	Nitrato
NO2	Nitrito
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
PB	Paraíba
HPV	Papiloma vírus Humano
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
HCL	Ácido Clorídrico
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Gy	Gray
CNP	2-Cloro-4-Nitrofenol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Posicionamento do paciente para a coleta da saliva. Campina Grande, PB, Brasil, 2014	28
Figura 2. Provetas graduadas, beckers e funil, utilizados na coleta da saliva. Campina Grande, PB, Brasil, 2014	29
Figura 3. Goma base utilizada para coleta de saliva estimulada. Campina Grande, PB, Brasil, 2014	30
Figura 4. PHmetro utilizado para mensuração do pH e capacidade tampão. Campina Grande, PB, Brasil, 2014.....	31
Figura 5. Centrífuga Ev. 04 – Eulab [®] . Campina Grande, PB, Brasil, 2014.....	31
Figura 6. Espectofotômetro Metrolab 2300 Plus usado na leitura da absorbância. Campina Grande, PB, Brasil, 2014	32

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Variáveis independentes analisadas no estudo.....	26
Quadro 2. Variáveis dependentes analisadas no estudo.....	27
Tabela 1. Distribuição dos dados demográficos, hábitos nocivos da população, tipo de tratamento e localização anatômica. Campina Grande, Paraíba, 2014.....	44
Tabela 2. Estatística descritiva das variáveis dependentes quantitativas entre os grupos de indivíduos doentes e sadios. Campina Grande - Paraíba, 2014.....	45
Tabela 3. Estatística descritiva e correlação entre pH, CT, amilase e ácido úrico e as variáveis: sexo, faixa etária, raça, hábitos e hábitos presentes, no grupo de indivíduos doentes. Campina Grande – Paraíba, 2014.....	46
Tabela 4. Estatística descritiva e correlação entre pH, CT, amilase e ácido úrico e as variáveis: sexo, faixa etária, raça, hábitos e hábitos presentes, no grupo de indivíduos sadios. Campina Grande – Paraíba, 2014.....	47
Tabela 5. Correlação entre o fluxo não estimulado e estimulado e o Estágio Clínico. Campina Grande – Paraíba, 2014.....	48
Tabela 6. Correlação entre o pH, CT, Amilase e AU com o Estágio Clínico e tipo de tratamento (médias, desvio padrão e valor de p). Campina Grande – Paraíba, 2014.....	48

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 SALIVA	16
2.2 ANTIOXIDANTES SALIVARES.....	18
2.3 AMILASE SALIVAR.....	20
2.4 RADIAÇÃO IONIZANTE	21
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	25
4.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	25
4.3 LOCAL DO ESTUDO	25
4.4 UNIVERSO.....	25
4.5 AMOSTRA.....	26
4.5.1 Critérios de inclusão.....	26
4.5.2 Critérios de exclusão	26
4.6 VARIÁVEIS.....	26
4.7 ESTUDO CLÍNICO	27
4.8 ANÁLISE SALIVAR.....	27
4.9 AVALIAÇÃO SIALOMÉTRICA.....	30
4.9.1 AVALIAÇÃO DO PH SALIVAR	30
4.9.2 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE TAMPÃO – CT.....	31
4.9.3 AVALIAÇÃO SIALOQUÍMICA	32
4.9.3.1 Mensuração da Amilase Salivar.....	32
4.9.3.2 Mensuração do ácido úrico Salivar.....	33
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5 ARTIGO.....	36
5.1 APRESENTAÇÃO.....	36
5.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO	37
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60

REFERÊNCIAS	61
ANEXOS	68
APÊNDICES	75

1 INTRODUÇÃO

O termo câncer refere-se ao crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, determinando a formação de tumores malignos (INCA, 2014). Na maioria dos casos, a detecção ocorre tardiamente, verificando-se que no momento do diagnóstico, a doença já se encontra em estágio considerado avançado (FALAKI et al., 2011). O câncer é considerado um dos maiores problemas de saúde pública, devido às altas taxas de incidência e prevalência, e principalmente, em virtude dos baixos índices de sobrevivência, apesar dos avanços clínicos na Oncologia (MELO et al., 2009).

No Brasil, a Estimativa do Instituto Nacional do Câncer - INCA (2014), para o biênio de 2014/2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer. Na região da cabeça e pescoço, as localizações mais comuns são laringe e cavidade oral. Para o câncer de laringe, estimam-se 7.640 novos casos, sendo 6.870 em homens e 770 em mulheres. O risco estimado é de 7,03 casos a cada 100 mil homens e de 0,75 a cada 100 mil mulheres, ocupando, portanto, a sexta posição na região Nordeste entre os homens (4,54/ 100 mil). Já para a cavidade oral, são esperados 11.280 casos novos de câncer em homens e 4.010 em mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 11,54 casos novos a cada 100 mil homens e 3,92 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na região Nordeste (7,16/ 100 mil), e, o nono entre as mulheres (3,72/ 100 mil). Para o estado da Paraíba foi estimado o diagnóstico de 130 novos casos de câncer de laringe, obedecendo a incidência para homens e mulheres: 100 e 30 casos, respectivamente. Para a cavidade oral, acreditam-se surgir 290 novos casos, 170 em homens e 120 em mulheres.

O câncer de cabeça e pescoço é representado em 90% a 95% dos casos pelo carcinoma de células escamosas (CCE) (HADDAD, SHIN, 2008; MOSJOU et al., 2013; INCA, 2014), que ocorrem no trato aerodigestivo superior (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, faringe e esôfago) (MOSJOU et al., 2013). O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) corresponde ao pior prognóstico quando comparado a outros subsítios da região de cabeça e pescoço (YOUNG et al., 2013) e representa uma condição maligna dos tecidos que reveste a cavidade oral e pode surgir em regiões anatômicas como lábio, língua, mucosa jugal, palato, gengiva, assoalho bucal e região retromolar que é capaz de difusão local, regional e distante (RETHMAN et al., 2010).

A maioria dos relatos confirma a ocorrência mais frequente em indivíduos acima de 45 anos de idade, geralmente entre a quinta e a sétima décadas de vida, do sexo masculino e de

baixo estrato socioeconômico e educacional (TORRES-PEREIRA et al., 2012). No entanto, estudos epidemiológicos demonstram um aumento da incidência do CCEO em pacientes jovens, abaixo de 45 anos de idade, em todo o mundo (MONSJOU et al., 2013).

Na etiopatogênese do câncer de cabeça e pescoço (CCP), os fatores de risco mais importantes em pacientes idosos e passíveis de serem modificados são o tabaco e o álcool (MANNARINI et al., 2009; FERREIRA et al., 2012; TORRES-PEREIRA, 2012). Estão relacionados a mais de 80% dos casos, e há evidências de que o efeito acumulativo dessas substâncias no organismo é o que provoca o aumento do risco de desenvolvimento desse tipo de câncer (HIROTA et al., 2008; RIBEIRO et al., 2009; MONSJOU et al., 2013).

Atualmente, o diagnóstico e o tratamento são baseados nas características clínicas e histopatológicas. O prognóstico é geralmente baseado no sistema de estadiamento clínico (TNM) (ARAÚJO JÚNIOR et al., 2006), para classificar as neoplasias malignas em estágios e estimar tanto a resposta clínica à terapia quanto a sobrevida dos pacientes (LOURENÇO et al., 2007; LINDENBLAT et al., 2012). O tratamento do CCP inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isoladas ou em associação, a depender do estágio ou risco do paciente (BEENA et al., 2011; AMAR, et al., 2013; GALBIATTI et al., 2013).

A radioterapia provoca danos principalmente nas células com alta taxa de divisão celular, devido à grande liberação de radicais livres (SOUZA et al., 2005). Tem sido demonstrado que desequilíbrios nos níveis de radicais livres e antioxidantes podem desempenhar um papel chave no surgimento e desenvolvimento oral de várias patologias inflamatórias (BATINO et al., 2002). Nesse contexto, surgiram evidências de que um dos mecanismos utilizados pelo organismo para se defender das substâncias carcinogênicas às quais é exposto envolve a saliva (GIEBULTOWISC et al., 2011).

Os antioxidantes salivares vêm sendo alvos de estudos e tornou-se evidente a sua contribuição nos mecanismos de defesa, diagnóstico e monitorização dos efeitos da radioterapia na cavidade oral (PEREIRA, 2007). Esse sistema antioxidante inclui diversos componentes, sendo o ácido úrico aparentemente o mais importante, o qual contribui com aproximadamente 70% do potencial antioxidante salivar (NAGLER et al., 2002; NAGLER, 2006; ALMADORI et al., 2007; SAUTIN et al., 2008). Outro componente importante da saliva é a enzima amilase, a qual possui função digestiva, bactericida e bacteriostática, e sua concentração salivar reduzida determina perda na quantidade funcional da saliva (PEDERSEN et al., 2002; TIWANA et al., 2011).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar as possíveis alterações na velocidade do fluxo salivar, Potencial Hidrogeniônico (pH) e Capacidade Tampão (CT) da

saliva total, bem como, analisar os níveis de amilase e ácido úrico (AU) na saliva de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, durante tratamento antineoplásico, e comparar com os parâmetros salivares dos indivíduos saudáveis.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SALIVA

A saliva é uma substância aquosa, secretada diretamente na cavidade bucal pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) e glândulas menores (PUY, 2006; WONG, 2006; PINK et al., 2009). É constituída de 98% de água (LEE, WONG, 2009) e 2% de outros compostos, tais como ureia, amoníaco, ácido úrico, glicose, colesterol, triglicéridos, fósforo e lípidos neutros, glicolípidos, aminoácidos, hormônios esteróides e biomoléculas que ajudam na proteção de tecidos da cavidade oral, incluindo as mucinas, amilases, aglutininas, glicoproteínas, lisozimas, peroxidases, lactoferrina e IgA secretoras, eletrólitos, muco, compostos anti-bacterianos (GREABU et al., 2009; LEE; WONG, 2009).

Constitui-se também em uma mistura complexa de secreções glandulares, fluido gengival, microrganismos, células epiteliais, leucócitos, eritrócitos e resíduos alimentares, sendo um dos mais complexos, versáteis e importantes fluidos do corpo, suprimindo um largo espectro de necessidades fisiológicas (GOI et al., 2007; PINK et al., 2009). Além de umedecer os tecidos moles e duros da cavidade oral, facilita a fala, mastigação, deglutição, tem proteção (antifúngica, antibacteriana, antiviral, lubrificante e agente de tamponamento) (LEE; WONG, 2009), e participa no controle da quantidade de água do organismo, na manutenção da saúde da mucosa oral e estruturas dentárias devido à presença de uma grande quantidade de proteínas e peptídeos, que apresentam funções de defesa do hospedeiro e imunoregulação (PUY, 2006; GOI et al., 2007; ZIMMERMENN et al., 2007; LEE; WONG, 2009).

A produção de saliva diária é em média de 500 a 1000mL, produzidas pela glândula submandibular (70%) do volume total, glândula parótida (25%) e a glândula sublingual cerca de 5% (PINK et al., 2009). Segundo Puy (2006), os valores ideais de saliva estimulada podem variar de 1,5 a 2,5 mL/min, e são produzidos principalmente pela glândula parótida. A glândula parótida segrega a maioria das enzimas e moléculas de baixo peso envolvido no sistema antioxidante (ISH-SHALOM et al., 2008; CASTAGNOLA et al., 2011).

O reduzido fluxo salivar, ou hipossalivação, que geralmente está associado a uma baixa capacidade tamponante, pode causar diversos transtornos para a qualidade de vida do indivíduo (CUNHA-CRUZ et al., 2013). A diminuição da saliva é progressiva e inicia-se nas primeiras semanas de tratamento. As principais queixas são: sensação de boca seca ou xerostomia, com conseqüente dificuldade de fala, disfagia, sede frequente, dificuldade de

engolir (VIEIRA et al., 2009; PINK et al., 2009; CUNHA-CRUZ et al., 2013), diminuição da lubrificação do alimento, sensação de queimação na língua e disgeusia, redução da ação bactericida e auto-limpante da saliva, cooperando, dentre outros, para o estabelecimento e progressão da cárie de radiação (PUY, 2006; VIEIRA et al., 2009).

A capacidade de saliva para manter a homeostase do meio bucal pode ser influenciada pela sua consistência e fluxo, capacidade tampão e pH salivar, contribuindo dessa forma, com as trocas de íons durante o processo de desmineralização e remineralização do esmalte (RANGANATH et al., 2012). O pH e a capacidade tampão salivar são determinados pelo equilíbrio de íons bicarbonato presentes nesse fluido. Agentes tamponantes, como o fosfato inorgânico e o sistema de bicarbonato de ácido carbônico em saliva estimulada, ajudam à manter a neutralidade do pH (CUNHA-CRUZ et al., 2013).

O pH normal da saliva se encontra ligeiramente ácido variando de 5,75 a 7,05 com média de 6,8 (MÖLLER et al., 2004). A regulação do pH do meio bucal se dá pelos tampões salivares, mucina, bicarbonato e monofosfato, evitando as lesões produzidas pelo excesso de ácidos e bases. Logo, qualquer alteração nos níveis de pH para baixo ou para cima, são prontamente neutralizados pelo sistema tamponante salivar (CUNHA-CRUZ et al., 2013).

A utilização da saliva como elemento de análise para fins de diagnóstico na cavidade oral tem sido bastante investigada (SPIELMANN, WONG, 2011), especialmente em virtude de um número crescente de estudos no intuito de validar biomarcadores salivares para a detecção de doenças, incluindo enfarte do miocárdio, doença periodontal, distúrbios renais, vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças sistêmicas que afetam a função das glândulas salivares e a composição da saliva, como a Síndrome de Sjögren (OU-YANG et al., 2010), cirrose alcoólica, fibrose cística, sarcoidose, diabete mellitos e doenças do córtex adrenal (CASTAGNOLA et al., 2011; CUNHA-CRUZ et al., 2013) e câncer (HU et al., 2008; ZHANG et al., 2010; GIANNOBILE et al., 2011; SPIELMANN; WONG, 2011).

A análise da composição salivar de pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço representa uma abordagem potencialmente promissora para localizar biomarcadores da doença (CROHNS et al., 2009; LEE et al., 2009), uma vez que, a saliva é um líquido facilmente acessível em comparação com biópsias de tecidos, pode ser utilizada em diagnósticos de condições fisiológicas e patológicas do corpo humano, sua composição é complexa, dinâmica e é um método de amostragem não invasivo e de fácil manuseio quando comparado ao sangue (SOARES et al., 2007; HU et al., 2008).

A saliva é o primeiro fluido biológico que entra em contato com a fumaça de cigarro, microrganismos, alimentos, toxinas e oxidantes, sendo capaz de constituir a primeira linha de

defesa contra o estresse oxidativo e contra microrganismos, exercendo, assim, efeitos antioxidantes, bactericidas e bacteriostáticos, representados, em sua maior parte, pelo ácido úrico (BATINO et al., 2002; NAGLER; DAYAN, 2006; GIEBULTOWISC et al., 2011; WONG, 2013) e amilase (FEDROWITZ et al., 2011), respectivamente.

Notavelmente, a saliva humana tem uma capacidade antioxidante total maior do que o plasma sanguíneo (ZIOBRO; BARTOSZ, 2003). Os grandes avanços tecnológicos têm proporcionado novas técnicas de pesquisa em saliva, fluido gengival e transudatos da mucosa bucal. Assim, tem sido possível o monitoramento de diversos marcadores biológicos para detecção de algumas patologias bucais e sistêmicas, bem como, a avaliação entre o pH, CT, amilase e ácido úrico em pacientes com câncer (LEE, et al., 2009; SPIELMANN; WONG, 2011).

2.2 ANTIOXIDANTES SALIVARES

Os radicais livres, tais como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, os quais induzem o estresse oxidativo e nitrativo, são os principais indutores do CEC (GIEBULTOWISC et al., 2011). O estresse oxidativo tem sido associado com várias condições patológicas envolvendo doenças cardiovasculares, distúrbios neurológicos, diabetes, envelhecimento, doenças orais e câncer (MIRICESCU et al., 2011a).

Na cavidade oral, os nitratos (NO₃) salivares são transformados em nitritos (NO₂), os quais são absorvidos pelo trato gastrointestinal superior e transmitidos para a saliva pelas glândulas salivares através de um sistema de transporte ativo (NAGLER et al., 2002; BARTSCH; NAIR, 2006). Tem sido demonstrado que compostos de radicais livres podem originar a progressão tumoral tanto em vitro como em modelos in vivo, dessa forma, sugere-se que o fumo e o álcool possuem importante participação no processo da carcinogênese (ALMADORI et al., 2007).

Estudos evidenciam que existem mais de 4800 substâncias químicas diferentes no cigarro, das quais 400 são comprovadamente cancerígenas (LING et al., 2006; ABDOLSAMADI et al., 2011). A fumaça é a principal fonte de radicais livres e contém agentes oxidantes e pró-oxidantes, ocasionando a redução das substâncias protetoras da saliva (KHALILI, 2008). Assim, desequilíbrios nos níveis de radicais livres e antioxidantes, podem ser de grande importância no surgimento e desenvolvimento de várias patologias inflamatórias, especialmente, na região de cabeça e pescoço (BLOOMER, 2007; ABDOLSAMADI et al., 2011; MOUHAMED et al., 2011).

Dessa forma, o uso do cigarro possui uma correlação direta com os danos causados à molécula de Ácido Desoxirribonucléico – DNA, desencadeando mutações, em particular, pelas espécies de oxigênio reativo, provenientes do metabolismo e duplicação das células, fator importante na transformação de lesões displásicas em carcinomas (HASNIS et al., 2004; BARTSCH; NAIR, 2006; DOMAGALA, 2007; WEINER et al., 2009).

Para lidar com um excesso de radicais livres produzidos mediante estresse oxidativo, os seres humanos desenvolveram sofisticados mecanismos, de modo a manter a homeostase redox, para proteção ou desintoxicação desses radicais, os quais incluem várias moléculas, principalmente solúveis em água e enzimas, como a peroxidase salivar, superóxido dismutase, glutathione, ácido úrico, e essa última parece ser a mais importante, a qual responde por cerca de 70% (NAGLER et al., 2002; REZNICK et al., 2004; ALMADORI et al., 2007; SAUTIN et al., 2008) a 85% do total da capacidade antioxidante salivar (MIRICESCU et al., 2011b).

As proteínas oxidadas e o DNA encontrados na saliva dos pacientes parece ser o estágio direto entre os radicais livres salivares, o sistema antioxidante e o CEC (NAGLER et al., 2004; REZNICK et al., 2004). O que se verifica é que, enquanto os radicais livres estão envolvidos na iniciação e promoção da carcinogênese, o sistema antioxidante atua para inibir tais compostos (BAHAR et al., 2006). No entanto, quando o nível desses agentes excede a capacidade antioxidante da célula, a homeostase redox intracelular é alterada e tem início o estresse oxidativo, podendo ocorrer uma evolução do câncer (DEMIR et al., 2010).

Assim, o AU é considerado um marcador de estresse oxidativo e um potencial terapêutico como antioxidante (GLANTZOUNIS et al., 2005). No entanto, assim como outras substâncias redutoras fortes, tais como ácido ascórbico, o ácido úrico em níveis elevados também pode atuar como um pró-oxidante (MIRICESCU et al., 2011b).

Um dos antioxidantes mais importantes encontrados na saliva é o ácido úrico (2,6,8-trioxy-purina), gerado pelo fígado e outros tecidos periféricos, e excretados pelos rins (65-75%) e intestinos (25-35%) (ALVAREZ-LARIO et al., 2010).

Em particular, o AU deriva a partir da conversão da hipoxantina em xantina e dessa em urato, sendo ambas as reações catalisadas pela enzima xantina oxidase (GLANTZOUNIS et al., 2005). O AU um produto enzimático final da degradação dos nucleosídeos das purinas, as quais são constituintes de todas as células do organismo e da maioria dos produtos alimentares, assim, o urato representa sua forma aniônica (SAUTIN et al., 2008).

Nos humanos, o urato constitui o principal produto final do metabolismo das purinas, e representa um importante antioxidante em fluidos corporais (CIPRIANI et al., 2010), devido às suas duplas ligações, pode ser responsável por cerca de 70% ou 2/3 do total da capacidade

antioxidante salivar (REZNICK et al., 2004; ALMADORI et al., 2007; SAUTIN et al., 2008). Predomina em pH neutro e está presente tanto no meio intracelular como em todos os fluidos corporais, e por circular, geralmente, em concentrações elevadas protege as células de danos oxidativos, contribuindo para um aumento no tempo de vida da nossa espécie e diminuindo o risco de câncer (SAUTIN et al., 2008; OLIVEIRA; BURINI, 2012).

Deficiência na enzima que degrada o AU, pode ocasionar elevações crônicas desse composto no sangue e associar-se com o aumento do risco de Acidentes Cardiovasculares (WEIR et al., 2003; BOS et al., 2006), hiperuricemia, gota (FEIG et al., 2008; SOUKUP et al., 2012), hipertensão, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congênita (ESEN et al., 2011) e doença renal (BOS et al., 2006). No entanto, elevações agudas de AU podem favorecer à proteção antioxidante (WEIR et al., 2003).

Já os níveis reduzidos, podem estar associados com algumas patologias periodontais (LISKMANN et al., 2007; KIM et al., 2010), esclerose múltipla (TONCEV et al., 2002). Segundo Oliveira e Purini (2012), baixos níveis de ácido úrico podem aumentar os riscos de doença periodontal e acelerar a progressão da doença, uma vez que o AU suprime o estresse oxidativo, purificando radicais livres de oxigênio. No entanto, ainda não está claro se o nível de ácido úrico alterado é a causa ou uma consequência destas condições (SAUTIN et al., 2008; SOUKUP et al., 2012).

Embora muitos estudos venham demonstrando uma associação entre o AU, síndrome metabólica, doenças periodontais, risco de doença cardiovascular e câncer, o seu papel ainda necessita de uma maior compreensão, pois a elevação aguda parece ser um fator de proteção, enquanto que a elevação crônica um risco para doença (SOUKUP et al., 2012), uma vez que, a enzima responsável pela produção do AU também gera radicais livres e vários estudos têm mostrado que o ácido úrico também pode agir como um agente pró-inflamatório e pró-oxidante (GIANNOBILE et al., 2011; GIANNOBILE; WONG, 2011). No entanto, independentemente de possuir um papel causal ou ser um indicador de distúrbios metabólicos, o ácido úrico pode ser um importante biomarcador para a identificação de pacientes de alto risco e monitorar a resposta às intervenções do estilo de vida (NAKAGAWA et al., 2008; SOUKUP et al., 2012).

2.3 AMILASE SALIVAR

Existem dois tipos de amilase, as alfa-amilase e as beta-amilase. As primeiras são encontradas nas bactérias, nos tecidos e nos fluidos corporais, incluindo o sangue, a urina e a

saliva. As β -amilase se encontram em plantas de organização mais complexa (PEDERSEN et al., 2002).

A enzima alfa-amilase, denominada anteriormente de ptialina, cuja função principal está relacionada com a digestão, e tem ação sobre os polissacarídeos amido e glicogênio dos alimentos. A alfa-amilase pertence à família dos glicosídeos hidrolases, e é uma enzima abundante produzida principalmente por células serosas na glândula parótida, e também pela via sublingual, submandibular e glândulas menores, além do pâncreas (GRANGER et al., 2007).

A concentração de alfa-amilase na saliva humana varia 0,04-0,4 mg / ml e pode compreender até 5 % do total de proteína salivar. Essa concentração normalmente se eleva durante o consumo de alimentos e com o aumento dos níveis de estresse físicos e térmicos (ROHLEDER et al., 2006). A concentração de amilase na saliva de pacientes saudáveis produzida pela glândula parótida é em torno de 0,1 mg/dl e a amilase na saliva da glândula submandibular é em torno de 0,0025mg/dl (GRANGER et al., 2007). O pH ideal para a amilase salivar é semelhante ao da saliva, ligeiramente ácido em torno de 6,8 (CHAUDHURI et al., 2007). Sob condições de saúde bucal normal, a amilase está presente na saliva em concentrações relativamente elevadas (GRANGER et al., 2007).

A fumaça do cigarro contém oxidantes de diversos tipos, incluindo radicais livres de oxigênio e aldeídos voláteis, assim, as mucinas são suscetíveis ao ataque das espécies reativas de oxigênio, fragmentando-se (BROWNLEE et al., 2007). Estudos dos componentes da saliva, incluindo as mucinas, mostrou que há menos complexo multimolecular de mucina na saliva dos fumantes (AGNIHOTRI et al., 2009; GIUCA et al., 2010).

As alfa-amilases são utilizadas como marcadores para diagnóstico clínico de doenças, como inflamação e tumores (CHAUDHURI et al., 2007), além de apresentarem efeitos bactericida e bacteriostática (FEDROWITZ et al., 2011). A ação bactericida da saliva é importante, visto que quando não há salivagem, os tecidos orais ulceram e infectam em decorrência do aumento da microbiota bacteriana (PEDERSEN et al., 2002; TIWANA, 2011).

2.4 RADIAÇÃO IONIZANTE

A radioterapia é uma especialidade que constitui um dos pilares do tratamento oncológico, ao lado da cirurgia e da quimioterapia, na qual se empregam radiações do tipo ionizantes com o objetivo de promover a morte ou inibir o crescimento de células anormais

tumorais e preservar o quanto possível as células naturais dos tecidos vizinhos (GUNDERSON; TEPPER, 2007).

A dose de radiação é medida em unidade gray (Gy), sendo mais comum nos pacientes com CCP uma dose curativa, entre 50 e 70 Gy (1 Gy = 1 J/kg = 100 rads), aplicada de forma fracionada, por um período de cinco a sete semanas, uma vez ao dia, cinco dias na semana e com uma dose diária no tumor em torno de 2 Gy (VISSINK et al., 2003; HUBER; TEREZHALMY, 2003). Em doses abaixo de 10 Gy há o aparecimento de alguns dos efeitos colaterais da radiação como, mucosite e alterações glandulares (VISSINK et al., 2003).

A radiação ionizante causa uma progressiva diminuição da oxigenação tecidual, dos mecanismos de resposta imunológica do hospedeiro e da quantidade e qualidade da saliva, devido à redução da perfusão sanguínea dos tecidos irradiados. A saliva perde então, seu potencial antimicrobiano, de tamponamento e de remineralização, favorecendo o desenvolvimento na cavidade oral, de bactérias anaeróbias, causadoras das periodontites laterais, infecções endodônticas, abscessos agudos, anginas e celulite facial (ROLIM et al., 2011).

Os efeitos colaterais podem ocorrer de forma imediata durante o tratamento, caracterizando-se por disfagia, odinofagia, mucosite, sangramento, presença de infecções oportunistas como candidíase, xerostomia, disgeusia, periodontopatias, emagrecimento, rouquidão, alterações de pele, dificuldades de mastigação e deglutição, (SANTOS et al., 2011). Já os efeitos tardios que se destacam são cáries de radiação, fibrose de tecido subcutâneo, trismo, ulcerações de pele e/ou mucosa, infecções, necrose de cartilagens, fístulas, alterações auditivas e oftalmológicas, alterações hormonais (hipotireoidismo), edema da face e do pescoço, dor, queda de cabelo, dormência e/ou formigamento dos membros superiores, mielite cervical, osteorradionecrose (NIEHOFF et al., 2008).

A radioterapia interage nas células e tecidos basicamente de duas formas. Inicialmente, ocorre a absorção da energia da radiação pelo meio biológico, atuando sobre os componentes celulares, proteínas e lipídeos, provocando alterações estruturais e funcionais, é o efeito direto e corresponde à cerca de 30% do efeito biológico total. O outro mecanismo, que é predominante, deve-se à produção de radicais livres, a partir da interação da radiação e de elétrons da água, é o denominado efeito indireto. O principal radical livre oxidante, resultante da radiólise da água, é a hidroxila (LAWRENCE et al., 2008).

Durante esse processo, são formadas espécies de oxigênio reativo elevando a concentração de radicais livres no meio e, portanto, aumentando o potencial lesivo da radioterapia e, mediando os efeitos anti-tumorais desta (VAN DER KOGEL; JOINER, 2009;

HALL; GIACCIA, 2012). Assim, o aumento da produção de radicais livres, reduz a atividade dos mecanismos de defesa antioxidante favorecendo ao aumento do estresse oxidativo das células. No entanto, esse processo deve ser mantido em equilíbrio para evitar danos permanentes nos tecidos normais (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; LAWRENCE et al., 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os parâmetros: fluxo salivar estimulado (FSE) e fluxo salivar não estimulado (FSNE), pH e CT, e mensurar os níveis de amilase e AU na saliva de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, durante tratamento antineoplásico, e comparar com os parâmetros salivares dos indivíduos saudáveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o perfil epidemiológico (sexo, faixa etária, hábitos nocivos, localização da neoplasia e sistema TNM) dos pacientes neoplasia maligna, durante tratamento antineoplásico;
- Associar os parâmetros salivares (FSE e FSNE, pH e CT) com os parâmetros clínicos (sexo, faixa etária, hábitos nocivos, localização da neoplasia e sistema TNM);
- Associar os níveis salivares de amilase e AU com os parâmetros clínicos (sexo, faixa etária, hábitos nocivos, localização da neoplasia e sistema TNM);
- Avaliar o perfil epidemiológico e os parâmetros salivares em indivíduos saudáveis;
- Comparar os parâmetros salivares (FSE e FSNE, pH e CT), bem como os níveis salivares de amilase e AU entre os pacientes em tratamento antineoplásico e os indivíduos saudáveis.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Seguindo os preceitos estabelecidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi devidamente registrado na Base de Registros de Pesquisa envolvendo seres humanos (Plataforma Brasil) e submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) sob parecer de n° 163.440 (ANEXO A).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo caracterizou-se por uma pesquisa de caráter quantitativo e transversal, com o auxílio da técnica de observação direta, através de uma análise descritiva e analítica, caracterizada pela determinação dos dados clínicos (sexo, idade, localização da lesão, hábitos nocivos, tratamento e TNM), bem como a análise do FSE e FSNE, pH, CT e os níveis salivares do ácido úrico e da amilase nos pacientes em terapia antineoplásica, em comparação com os resultados dos indivíduos saudáveis.

4.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo utilizou o Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), Campina Grande – PB, um dos centros de referência no atendimento aos pacientes com câncer do estado da Paraíba, para coleta da saliva (ANEXO B). A análise dos parâmetros sialométricos foi realizada no Laboratório de Histopatologia Oral do Departamento de Odontologia da UEPB, Campina Grande – PB. e os parâmetros sialoquímicos foram avaliados no Laboratório de Análises Clínicas (LAC), da UEPB, Campus I, Campina Grande/PB.

4.4 UNIVERSO

O universo constou de todos os prontuários de pacientes portadores de neoplasia maligna de cabeça e pescoço, atendidos e tratados no Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da FAP-PB no período de 2012 a 2013, totalizando 71 pacientes.

4.5 AMOSTRA

A técnica de amostragem empregada no estudo foi do tipo não-probabilística, por conveniência, pois não havia um conhecimento prévio do universo dos pacientes sob tratamento. A amostra constou de 40 participantes, sendo grupo I (n=20) – doente e grupo II (n=20) – sadio.

4.5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na amostra, os casos de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, submetidos à tratamento, que concordaram em participar da pesquisa, que não tinham se alimentado durante 1 hora antes da coleta de saliva e que forneceram quantidade suficiente de material necessário para as análises. Participaram entre os indivíduos sadios, aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C) e forneceram todas as informações necessárias ao banco de dados.

4.5.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo aqueles que não concordaram em participar da pesquisa; que tinham se alimentado em menos de 1 hora antes da coleta de saliva e os casos em que houve a impossibilidade de coletar quantidade suficiente de saliva para as análises sialométricas e sialoquímicas. Entre os indivíduos sadios, foram excluídos aqueles que não concordaram em assinar o TCLE e os que se recusaram em fornecer alguns dos seus dados.

4.6 VARIÁVEIS

As variáveis independentes e dependentes analisadas no presente estudo, estão listadas nos Quadros 1 e 2, respectivamente.

Quadro 1. Variáveis independentes analisadas no estudo

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO
Faixa etária	≤ 40 anos / ≥ 41 anos
Sexo	Masculino ou feminino

Raça	Branco ou Não branco
Localização anatômica	Região de cabeça e pescoço
Hábitos do paciente	Tabagismo ou etilismo ou Tabagismo + etilismo
Estágio clínico	Estádio I-II ou Estádio III- IV
Tratamento	Cirurgia e/ou Radioterapia e/ou Quimioterapia

Quadro 2. Variáveis dependentes analisadas no estudo

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO
FSE (ml/min)	Hipossalivação ≤ 1 ml/min
FSNE (ml/min)	Hipossalivação < 0,1 ml/min
pH	~ 7,0
CT	~ 6,0
Amilase (U/L)	0,04-0,4 mg / mL
Ácido úrico (U/dL)	2,5 a 7,0 mg/dL para os homens e 1,5 a 6,0 mg/dL para as mulheres.

4.7 ESTUDO CLÍNICO

Informações a respeito do sexo, faixa etária, raça, localização anatômica, hábitos nocivos, tratamento, bem como em relação ao estágio clínico (tamanho/extensão do tumor, presença de metástase em linfonodos regionais e metástase à distância), foram coletadas nos prontuários médicos dos pacientes tratados no Hospital da FAP/ Campina Grande – PB, e anotados em fichas apropriadas (APÊNDICE A).

4.8 ANÁLISE SALIVAR

O estudo baseou-se no trabalho de Pereira et al., (2007). A coleta da saliva foi iniciada após um estudo piloto em cinco pacientes para padronização da técnica. As sialometrias não estimulada e estimulada foram realizadas no mesmo momento do dia. Durante a coleta da

amostra, cada paciente sentou-se confortavelmente em uma cadeira comum (não odontológica). A saliva foi coletada 1 hora após o paciente ter se alimentado, fumado ou ingerido qualquer tipo de líquido (Figura1).



Figura 1: Posicionamento do paciente para a coleta da saliva. Brasil, 2014.

Para a coleta da saliva não estimulada (*spitting method*), foi solicitado ao paciente para sentar-se com a cabeça ligeiramente curvada para baixo e, procurar não deglutir ou movimentar a língua e lábios durante o tempo de coleta. Durante cinco minutos, o paciente expeliu a saliva em uma proveta graduada e o fluxo salivar foi mensurado dividindo-se o volume total da saliva por cinco minutos (Figura 2).

$$\text{Fluxo salivar} = \frac{\text{volume de saliva (ml)}}{\text{tempo (min)}}$$



Figura 2: Provetas graduadas, beckers e funil, utilizados na coleta da saliva. Brasil, 2014.

A coleta de saliva estimulada foi realizada pelo método da parafina (goma base), na qual o paciente foi orientado a mascar goma base, a fim de estimular o fluxo salivar durante um minuto (figura 3). Em seguida, a saliva acumulada foi deglutida. A partir de então, foram marcados cinco minutos, durante os quais o paciente expeliu a saliva em uma proveta graduada.

A leitura do fluxo salivar foi efetuada logo após a coleta, e, com o objetivo de evitar a interferência de bolhas de saliva, foi determinada a razão entre o volume de bolhas de saliva e a terça parte desse volume. A taxa do fluxo salivar foi determinada pela razão entre o volume de saliva coletada e o tempo utilizado para coleta, no presente estudo cinco minutos, expressa em ml por minuto. Foi considerado portador de hipossalivação o indivíduo que apresentou taxas de fluxo salivar não estimulada $< 0,1$ ml/min e estimulada ≤ 1 ml/min (PEREIRA et al., (2007).

$$\text{Fluxo salivar} = \frac{\text{volume de saliva (ml)}}{\text{tempo (min)}}$$

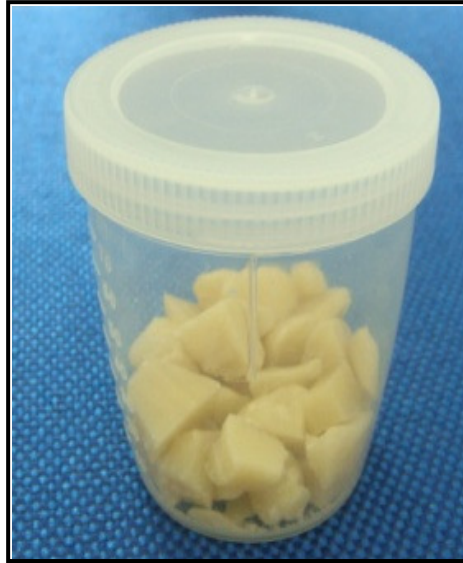


Figura 3: Goma base utilizada para coleta de saliva estimulada. Brasil, 2014.

4.9 AVALIAÇÃO SIALOMÉTRICA

Após análise do fluxo salivar, as amostras de saliva foram acondicionadas em coletores estéreis, contendo dados de identificação do paciente. Os coletores foram hermeticamente fechados e acondicionados em um recipiente de isopor contendo gelo em seu interior e encaminhados imediatamente ao Laboratório de Histopatologia Oral do Departamento de Odontologia da UEPB, Campina Grande – PB para medição de pH e capacidade tampão.

4.9.1 AVALIAÇÃO DO PH SALIVAR

O pH salivar foi mensurado a partir da saliva estimulada utilizando-se o pHmetroPHTEK® (figura 4).



Figura 4: PHmetro utilizado para mensuração do pH e capacidade tampão. Brasil, 2014.

4.9.2 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE TAMPÃO – CT

Para a mensuração da capacidade tampão, foi coletado 01 mL da saliva total expectorada e combinada à 3 mL de ácido Clorídrico (HCl) 0,005N. A solução foi agitada por um período de 20 segundos, deixando o frasco aberto por 5 minutos para eliminar o gás carbônico produzido na mistura. Imediatamente foi mensurada a CT da solução com o PHmetro.

Em seguida, o restante da amostra salivar foi utilizada para avaliação bioquímica, na qual iniciou-se o procedimento pela centrifugação da saliva (Centrífuga Ev. 04, Eulab®) por 10 min a 3.500 rotações/min (figura 5) e transferida para tubos de ensaio identificados para serem levados ao espectrofotômetro.



Figura 5: Centrífuga Ev. 04 – Eulab®. Brasil, 2014.

4.9.3 AVALIAÇÃO SIALOQUÍMICA

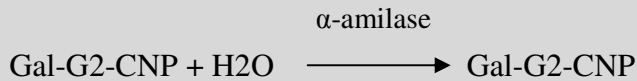
Para a análise dos constituintes bioquímicos da saliva foram utilizados os métodos de análise bioquímico colorimétrico e cinético utilizando o espectrofotômetro Metrolab 2300 Plus (Wiener Lab.®) para a leitura e, kits comerciais da Labtest® seguindo as recomendações preconizadas pelo fabricante para preparo bioquímico das amostras (figura 6) e registrados na ficha (APÊNDICE B). Foram analisados os seguintes constituintes salivares: amilase e ácido úrico. O procedimento foi realizado obedecendo às condições de reação, ou seja, espectrofotômetro calibrado para comprimento de onda igual a 405nm, com variação de $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ e cubeta termostaticada a 37°C . Foram empregados 1,0mL do substrato e 0,02mL da amostra.



Figura 6: Espectrofotômetro Metrolab 2300 Plus usado na leitura da absorbância. Brasil, 2014.

4.9.3.1 Mensuração da Amilase Salivar

Para a quantificação da amilase em U/L foi utilizado o método Cinético UV – IFCC AMILASE CNPG Liquiform - Labtest diagnóstica®: A α -Amilase hidrolisa o substrato α -(2-cloro-4-nitrofenil)- β -1, 4-galactopiranosilmaltoside (Gal-G2- α -CNP), liberando 2-cloro-4-nitrofenol (CNP) e 1,4 galactopiranosilmaltoside (Gal-G2). A velocidade de formação de 2-cloro-4-nitrofenol pode ser medida fotometricamente e proporciona uma medida direta da atividade da α -Amilase na amostra.



O procedimento foi realizado obedecendo às condições de reação, ou seja, espectrofotômetro calibrado para comprimento de onda igual a 405nm, com variação de ± 2 nm, cubeta termostatzada a 37°C com 10mm de espessura de solução, banda de passagem de 8nm e luz espúria menor que 0,1%. Foram empregados 1,0mL do substrato e 0,02mL da amostra.

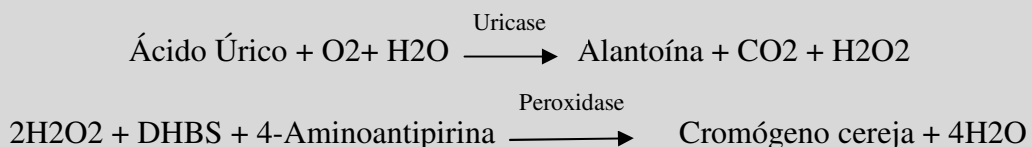
Para a determinação da concentração de amilase salivar foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$\Delta A/\text{minuto (Teste)} = (A_1 - A_2) / 2$$

$$\text{Atividade da Amilase (U/L)} = \Delta A \text{ Teste} \times 3953$$

4.9.3.2 Mensuração do ácido úrico Salivar

As dosagens do ácido úrico foram feitas através do método enzimático colorimétrico (UOD - PAP) na qual a atividade da cor cereja resultante foi diretamente proporcional à concentração de ácido úrico da amostra. O processo envolveu as seguintes reações:



O reagente de trabalho foi preparado através da adição de 20 partes do reagente nº 2 que continha 100 mmol/L do tampão Fosfato (pH 7,5), 4 mmol/L de ácido Dihidroxibenzenosulfônico (DHBS) e 1 parte do reagente nº 3 (reagente Enzimático),

constituído de 2 mmol/L do 4-Aminoantropirina, 7,69 mmol/L de Azida sódica, peroxidase \geq 18000 U/L, Uricase \geq 3000 U/L. Três tubos de ensaio foram marcados, sendo B para o branco, A para a amostra e P para a solução padrão, na qual foram adicionados 1 MI do reagente de trabalho, 25 μ L do reagente nº 1 (Ácido Úrico 6,0 mg/dL) no tubo P e 25 μ L de amostra de saliva no tubo A. depois de homogeneizados, foram colocados em banho-maria a 37°C, por cinco minutos. A absorbância da amostra e a do padrão foram lidas em espectrofotômetro em um comprimento de 550 nanômetros sendo que o branco foi usado como zero.

Os cálculos foram feitos da seguinte maneira:

$$\text{Ácido Úrico (mg/ dL)} = (\text{Absorbância da amostra} / \text{Absorbância do padrão}) \times 6,0$$

A reação segue a Lei de Lambert- Beer e foi utilizado o seguinte fator de calibração:

$$\text{Fator de calibração} = \text{Concentração do padrão (6,0 mg/dL)} / \text{Absorbância do padrão}$$

$$\text{mg/ dL} = \text{Absorbância da amostra} \times \text{Fator de calibração.}$$

Os dados obtidos foram expressos em miligramas por decilitros (mg/dL), sendo que os valores de referência foram de 2,5 a 7,0 mg/dL para os homens e 1,5 a 6,0 mg/dL para as mulheres.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram organizados em um banco de dados informatizado com o auxílio do programa *Microsoft Excel*, versão 2007 e em seguida exportado para o programa *StatisticalPackage for the Social Sciences* (versão 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), no qual foram realizadas as análises estatísticas.

Para os dados clínicos foi feita análise descritiva com valores absolutos e relativos. O Teste T não- pareado, foram utilizados para averiguar possíveis correlações em relação à sialometria e sialoquímica entre doentes e sadios. O teste de Mann Whitney foi utilizado para

averiguar possíveis correlações das variáveis dependentes entre os indivíduos doentes. O Qui-Quadrado associou os FSE e FSNE, AU e amilase com as variáveis independentes. Para a correlação entre FSNE, FSE, tipo de tratamento e estágio clínico das lesões, foi utilizado o teste Exato de Fisher. O nível de significância utilizado no estudo foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

5 ARTIGO

5.1 APRESENTAÇÃO

Como resultado da execução da presente pesquisa, um artigo é apresentado: **Parâmetros Sialométricos e Sialoquímicos em Pacientes com Neoplasia Maligna de Cabeça e Pescoço Submetidos à Tratamento.** O referido artigo foi formulado seguindo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT.

5.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO

PARÂMETROS SIALOMÉTRICOS E SIALOQUÍMICOS EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À TRATAMENTO

SIALOMETRICS AND SIALOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES OF HEAD AND NECK UNDERGOING TREATMENT

Milena Rayane de Andrade TEIXEIRA¹, Alisson Cardoso ALVES¹; Cassiano Francisco Weege NONAKA²; Ricardo Dias CASTRO²; Pollianna Muniz ALVES²

¹ Alunos de Iniciação Científica em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

² Professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Esta pesquisa teve como objetivos avaliar os parâmetros sialométricos e sialoquímicos de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, durante o tratamento antineoplásico. **Metodologia:** O estudo foi realizado em um dos centros de referência em Oncologia, no período de agosto de 2012 a junho de 2013. A amostra foi composta por dois grupos: grupo I (n=20) – doente e grupo II (n=20) – sadio. A coleta de saliva não estimulada foi realizada pelo método de *Spitting* e, a estimulada pelo método da goma base, a qual foi utilizada para análise do fluxo salivar estimulado e não estimulado, pH e capacidade tampão. Para a mensuração da amilase e ácido úrico salivar utilizou-se da técnica da espectofotometria. Para as análises estatísticas utilizou-se o SPSS versão 17.0, com valor de p (p<0,05) e para as associações foram empregados os testes de Mann Whitney, Exato de Fisher e o Teste T não- pareado. **Resultados:** observou-se que a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (n=11; 55%) com a faixa etária acima dos 41 anos de idade (n=18, 90%). Quanto ao tabagismo e alcoolismo associados, a maior parte relatou fazer uso (n=11; 55%). As médias encontradas para o fluxo salivar estimulado foi 0,82 mL/mim, fluxo não estimulado foi 0,37 mL/mim, pH=7,35, CT=4,67, Amilase=22557,82 (U/L) e Ácido úrico=2,10 (U/dl), esses valores foram inferiores em relação ao grupo dos pacientes saudáveis, porém sem diferença estatisticamente significativa. Houve associação estatisticamente significativa entre

o sexo e a mensuração da amilase ($p=0,036$). **Conclusão:** Sugere-se que a radioterapia e a quimioterapia, assim como, a presença de hábitos nocivos, contribuíram para a diminuição dos níveis de amilase, ácido úrico, pH e capacidade tampão em pacientes doentes, consequentemente, favoreceram a ação de radicais livres na região.

Palavras-chave: Saliva. Neoplasia Maligna de Cabeça e Pescoço. Tratamento Antineoplásico.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate sialometrics and sialochemical parameters and of patients with head and neck malignant, during their treatment. **Methodology:** The study was conducted in one of the reference centers in Oncology, from August 2012 to June 2013. The sample consisted of two groups: group I ($n=20$) - patients (with malignant neoplasms) and group II ($n=20$) - healthy (no malignancy). The collection of saliva was performed by the method of Spitting and stimulated by the method base gum, which was used for the analysis of stimulated and nonstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity. For the measurement of salivary amylase and uric acid was used the technique of spectrophotometry. For statistical analyzes we used SPSS version 17.0, p-value ($p < 0.05$) and Mann Whitney tests, were used Fisher exact and the T Test unpaired. Results: It was observed that most of the individuals were male ($n = 11, 55\%$) within the age group above 41 years of age ($n = 18, 90\%$). As far as smoking and alcoholism associated, most reported that they used ($n = 11, 55\%$). The average percent of the stimulated salivary flow rate was 0.82 ml / min and unstimulated flow was 0.37 ml / min, pH = 7.35; CT = 4.67; = 22557.82 Amylase (U / L) = 2.10 Uric Acid (U / dL), these values were lower compared to the group of healthy patients, although no statistically significant difference. There was a statistically significant correlation between sex and amylase ($p = 0.036$). **Conclusion:** It is suggested that radiotherapy and chemotherapy, as well as the presence of harmful habits contributed to the decreased levels of amylase, uric acid, pH and buffering capacity, in sick patients, thus favoring the action of free radicals in the region.

Keywords: Saliva. Malignant neoplasm of head and neck. Antineoplastic treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer é representado em 90% a 95% dos casos pelo carcinoma de células escamosas (CCE) (HADDAD; SHIN, 2008), que ocorrem no trato aerodigestivo superior (cavidade oral, laringe, faringe, orofaringe, hipofaringe, e esôfago) (MOSJOU et al., 2013). O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) corresponde ao pior prognóstico quando comparado a outros subsítios da região de cabeça e pescoço (YOUNG et al., 2013) e representa uma condição maligna dos tecidos que revestem a cavidade oral e pode surgir em

regiões anatômicas como lábio, língua, mucosa jugal, palato, gengiva, assoalho bucal e região retromolar que é capaz de difusão local, regional e distante (RETHMAN et al., 2010).

A maioria dos relatos confirma a ocorrência mais frequente em indivíduos acima de 45 anos de idade, geralmente entre a quinta e a sétima décadas de vida, do sexo masculino e de baixo estrato socioeconômico e educacional (TORRES-PEREIRA et al., 2012). No entanto, estudos epidemiológicos demonstram um aumento da incidência do CCEO em pacientes jovens, abaixo de 45 anos de idade, em todo o mundo (MONSJOU et al., 2013).

Na etiopatogênese do CCE de cabeça e pescoço, os fatores de risco mais importantes em pacientes idosos, e passíveis de serem modificados são o tabaco e o álcool (MANNARINI et al., 2009; FERREIRA et al., 2012; TORRES-PEREIRA, 2012). Há evidências que esses fatores aumentam o risco devido ao efeito acumulativo dessas substâncias serem prejudiciais ao organismo e estão relacionados a mais de 80% dos casos (HIROTA et al., 2008; RIBEIRO et al., 2009; MONSJOU et al., 2013).

Atualmente, o diagnóstico e o tratamento são baseados nas características clínicas e histopatológicas. O prognóstico é geralmente baseado no sistema de estadiamento clínico (TNM) (ARAÚJO JÚNIOR et al., 2006), para classificar as neoplasias malignas em estágios e estimar tanto a resposta clínica à terapia quanto a sobrevida dos pacientes (LOURENÇO et al., 2007; LINDENBLAT et al., 2012). O tratamento do CCE de cabeça e pescoço inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isoladas ou em associação, a depender do estágio ou risco do paciente (BEENA et al., 2011; AMAR et al., 2013; GALBIATTI et al., 2013).

A radioterapia provoca danos principalmente nas células com alta taxa de divisão celular, devido à grande liberação de radicais livres (SOUZA et al., 2005). Tem sido demonstrado que desequilíbrios nos níveis de radicais livres e antioxidantes, podem desempenhar um papel chave no surgimento e desenvolvimento oral de várias patologias inflamatórias (BATINO et al., 2002). Nesse contexto, surgiram evidências de que um dos mecanismos utilizados pelo organismo para se defender das substâncias carcinogênicas às quais é exposto envolve a saliva (GIEBULTOWISC et al., 2011).

Os antioxidantes salivares vêm sendo alvos de estudos e tornou-se evidente a sua contribuição nos mecanismos de defesa, diagnóstico e monitorização dos efeitos da radioterapia na cavidade oral (PEREIRA, 2007). Esse sistema antioxidante inclui diversos componentes, sendo o ácido úrico aparentemente o mais importante, o qual contribui com aproximadamente 70% do potencial antioxidante salivar (NAGLER et al., 2002; NAGLER, 2006; ALMADORI et al., 2007; SAUTIN et al., 2008). Outro componente importante da saliva é a enzima amilase, a qual possui função digestiva, bactericida e bacteriostática, e sua

concentração salivar reduzida determina perda na quantidade funcional da saliva (PEDERSEN et al., 2002; TIWANA et al., 2011).

Um número crescente de estudos tem sido realizado, no intuito de validar biomarcadores salivares para a detecção de doenças, incluindo enfarte do miocárdio, doença periodontal, distúrbios renais e o câncer (GIANNOBILE et al., 2011; GIANNOBILE; WONG, 2011). Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar as possíveis alterações na velocidade do fluxo salivar estimulado (FSE) e não estimulado (FSNE), Potencial Hidrogeniônico (pH) e Capacidade Tampão (CT) da saliva total, bem como, analisar os níveis de amilase e ácido úrico (AU) na saliva de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, durante tratamento antineoplásico.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo caracterizou-se por uma pesquisa de caráter quantitativo e transversal, com o auxílio da técnica de observação direta, através de uma análise descritiva e analítica, caracterizada pela determinação dos dados clínicos (sexo, idade, localização da lesão, hábitos nocivos, tratamento e TNM), bem como a análise do FSE e FSNE, pH, CT e os níveis salivares do ácido úrico e da amilase nos pacientes em terapia antineoplásica, em comparação com os resultados dos indivíduos sadios.

No período de 2012 a 2013 foram diagnosticados em um dos centros de referência no atendimento aos pacientes com câncer do estado da Paraíba, 71 casos de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço. Foram incluídos na amostra, os casos de pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, isolados ou em associação; nos casos em houve possibilidade de coletar quantidade suficiente de saliva para as análises sialométricas e sialoquímicas. Dessa forma a amostra contou com a participação de 40 indivíduos, divididos em dois grupos: G1 (indivíduos doentes) e G2 (indivíduos sadios). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB (protocolo n° 163.440).

Para o estudo clínico foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, localização da lesão, hábitos nocivos, estadiamento clínico e tratamento realizado, bem como a análise do FSE, FSNE, pH, CT e os níveis salivares do ácido úrico e da amilase, realizando uma correlação entre os pacientes em terapia antineoplásica e os indivíduos sadios

A coleta da saliva foi iniciada após um estudo piloto em cinco pacientes para padronização da técnica. As sialometrias não estimulada e estimulada, seguindo Pereira (2007), foram realizadas no mesmo momento do dia, com o paciente sentado confortavelmente em uma cadeira comum (não odontológica). A saliva foi coleta 1 hora após o paciente ter se alimentado, fumado ou ingerido qualquer tipo de líquido. Para a coleta da saliva não estimulada (spitting method), foi solicitado ao paciente para sentar-se com a cabeça ligeiramente curvada para baixo e, procurar não deglutir ou movimentar a língua e lábios durante o tempo de coleta. Durante cinco minutos, o paciente expeliu a saliva em uma proveta graduada e o fluxo salivar foi mensurado dividindo-se o volume total da saliva por cinco minutos. A coleta de saliva estimulada foi realizada pelo método da parafina (goma base), a fim de estimular o fluxo salivar durante um minuto. Em seguida, a saliva acumulada foi deglutida. A partir de então, foram marcados cinco minutos, durante os quais o paciente expeliu a saliva em uma proveta graduada. A leitura do fluxo salivar foi efetuada logo após a coleta, e, com o objetivo de evitar a interferência de bolhas de saliva, foi determinada a razão entre o volume de bolhas de saliva e a terça parte desse volume. A taxa do fluxo salivar foi determinada pela razão entre o volume de saliva coletada e o tempo utilizado para coleta, no presente estudo cinco minutos, expressa em ml por minuto. Foi considerado portador de hipossalivação o indivíduo que apresentou taxas de fluxo salivar não estimulada $< 0,1$ mL/min e estimulada ≤ 1 mL/min (PEREIRA et al., (2007).

O pH salivar foi mensurado a partir da saliva estimulada, utilizando-se o pHmetroPHTEK®. Para a mensuração da capacidade tampão, foi coletado 01 mL da saliva total expectorada e combinada à 3 ml de ácido Clorídrico (HCl) 0,005N. A solução foi agitada por um período de 20 segundos, deixando o frasco aberto por 5 minutos para eliminar o gás carbônico produzido na mistura. Imediatamente foi mensurada a CT da solução com o PHmetro.

Para a análise dos constituintes bioquímicos da saliva foram utilizados os métodos de análise bioquímico colorimétrico e cinético utilizando o espectrofotômetro Metrolab 2300 Plus (Wiener Lab.®) para a leitura e, kits comerciais da Labtest® seguindo as recomendações preconizadas pelo fabricante para preparo bioquímico das amostras. Foram analisados os seguintes constituintes salivares: amilase e ácido úrico. O procedimento foi realizado obedecendo às condições de reação, ou seja, espectrofotômetro calibrado para comprimento de onda igual a 405nm, com variação de $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ e cubeta termostaticada a 37°C . Foram empregados 1,0mL do substrato e 0,02mL da amostra.

Uma vez realizado o levantamento epidemiológico dos dados necessários, os resultados foram organizados em um banco de dados informatizado com o auxílio do programa *Microsoft Excel*, versão 2007 e em seguida exportado para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), no qual foram realizadas as análises estatísticas.

Para os dados clínicos foi feita análise descritiva com valores absolutos e relativos. Foi utilizado o Teste T não-pareado, para averiguar possíveis associações em relação à sialometria e sialoquímica entre doentes e sadios. O teste de Mann Whitney foi utilizado para averiguar possíveis associações das variáveis dependentes entre os indivíduos doentes. Para a correlação entre FSNE, FSE, tipo de tratamento e estágio clínico das lesões, foi utilizado o teste Exato de Fisher. O nível de significância utilizado no estudo foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Após análise dos dados, verificou-se que dos 20 pacientes do grupo de doentes avaliados no período entre 2012 a 2013, em um dos hospitais de referência em Oncologia da Paraíba, o Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da FAP-PB, a maioria era do sexo masculino ($n=11$; 55%), enquanto que, no grupo de indivíduos sadios, a maior frequência foi do sexo feminino ($n=18$; 90%) (Tabela 1).

A faixa etária entre doentes e sadios foi acima dos 41 anos de idade, correspondendo a uma taxa de ($n=18$; 90%) e ($n=17$; 85%), respectivamente. Quanto à etnia, nos dois grupos, doentes e sadios, prevaleceu a não branca [($n=15$; 75%) ($n=17$; 85%)] respectivamente (Tabela 1).

Em relação aos hábitos nocivos, observou-se que nos doentes a maioria possui algum tipo de hábito ($n=13$; 65%), sendo o tabagismo associado ao alcoolismo o mais frequente ($n=11$; 55%). Enquanto que, entre os indivíduos sadios a maior parte não apresentou nenhum tipo de hábito nocivo à saúde ($n=13$; 65%). (Tabela 1)

Quanto à localização anatômica, os locais mais acometidos pelas lesões foram cavidade oral ($n=9$; 45%) seguido de laringe ($n=6$; 30%). Em relação ao tipo de tratamento, observou-se que ($n=14$; 70%) dos pacientes tinham a Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia

associadas como forma de tratamento. Quanto ao estágio clínico, a maior parte dos pacientes apresentou-se em estágio avançado (n=11; 55%) (Tabela 1).

Ao correlacionar as médias e desvios padrão, das variáveis dependentes (FSE e FSNE, pH, CT, amilase e AU) entre os indivíduos sadios e doentes, o Teste T não- pareado, revelou que os indivíduos sadios possuem médias mais elevadas que os doentes (Tabela 2), indicando, portanto, que os indivíduos doentes sofreram uma alteração salivar mais acentuada, embora sem associação estatisticamente significativa.

A partir da associação entre pH, CT, amilase e AU, dos indivíduos doentes, pode-se observar que houve uma associação estatisticamente significativa, entre o sexo e a mensuração da amilase ($p=0,036$), na qual os homens apresentaram uma maior quantidade de amilase salivar (Tabela 3).

Para a associação entre os valores do FSE e FSNE, com as variáveis sexo, faixa etária, etnia e hábitos nocivos, foi utilizado o teste exato de Fisher, que embora sem associação estatisticamente significativa, observou-se que no FSE, a maioria dos homens (n=11; 90,9%) apresentou hipossalivação, enquanto que, entre as mulheres (n=9; 44,4%) apresentou alteração no fluxo salivar (Tabela 3).

Do mesmo modo, para os indivíduos sadios, embora sem associações significativas, notou-se que as médias para o AU associado com tabagismo e alcoolismo, foram superiores às dos indivíduos doentes (2,33 U/dl; 1,95 U/dl), respectivamente. Para o fluxo salivar, nesse grupo, observou-se que o sexo masculino não apresentou hipossalivação no FSE e no FSNE (n=20; 100,0%). Para as mulheres, notou-se que no FSE 88,9% não apresentou hipossalivação, e no FSNE não houve alteração salivar em 100% dessas (Tabela 4).

Na tabela 5 observamos uma correlação entre os valores relativos e absolutos das variáveis dependentes, FSNE, FSE, tipo de tratamento e estágio clínico das lesões. Para esta associação foi utilizado o teste Exato de Fisher, no qual se observou que houve presença de hipossalivação em ambos os estágios clínicos, inicial (I/II) (n=7; 77,8%) e avançado (III/IV) (n=8; 72,7%). Quanto ao tipo de tratamento, notou-se também a hipossalivação no FSE, nos casos de Radioterapia (n=4; 66,7%) e em associação da Radioterapia e a Quimioterapia (n=10; 71,4%).

Do mesmo modo, para a correlação entre o pH, CT, Amilase e AU com o Estágio Clínico e tipo de tratamento, pode-se notar que, embora sem associação estatisticamente significativa, a CT e o AU, mostraram valores inferiores nos estágios clínicos mais avançados (III/IV), (4,60; 1,44 U/dl, respectivamente). O pH, CT e o AU, também tiveram seus valores

reduzidos (7,28; 1,99 U/dl, respectivamente), quando correlacionados com a radioterapia associada com a quimioterapia (Tabela 6).

Tabela 1. Distribuição dos dados demográficos, hábitos nocivos da população, tipo de tratamento e localização anatômica. Brasil, 2014.

	Grupo de Doentes		Grupo de Sadios	
	N	%	N	%
Sexo				
Masculino	11	55,0	2	10,0
Feminino	9	45,0	18	90,0
Faixa etária				
≤ 40 anos	2	10,0	3	15,0
≥ 41 anos	18	90,0	17	85,0
Etnia				
Branco	5	25,0	3	15,0
Não Branco	15	75,0	17	85,0
Hábitos Nocivos				
Sim	13	65,0	7	35,0
Não	7	35,0	13	65,0
Hábitos Presentes				
Tabagismo	0	0	4	20,0
Alcoolismo	2	10,0	2	10,0
Tabagismo+Alcoolismo	11	55,0	1	5,0
Ausente	7	35,0	13	65,0
Tipo de Tratamento				
Cirurgia+Radioterapia	6	30,0	--	--
Cirurgia+Radioterapia+Quimioterapia	14	70,0	--	--
Localização Anatômica				
Cavidade Oral	9	45,0	--	--
Laringe	6	30,0	--	--
Cérebro	3	15,0	--	--
Conjuntiva Ocular	1	5,0	--	--
Pavilhão Auditivo	1	5,0	--	--
Estágio Clínico				
I/II	9	45	--	--
III/IV	11	55	--	--

-- Não há informações.

Tabela 2: Estatística descritiva das variáveis dependentes quantitativas entre os grupos de indivíduos doentes e sadios. Brasil, 2014.

Variáveis Dependentes	Indivíduos Sadios		Indivíduos Doentes	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
FSE (ml/mim)	2,00	0,91	0,82	0,50
FSNE (ml/mim)	0,74	0,34	0,37	0,24
pH	7,80	0,58	7,35	1.02
CT	4,94	0,99	4,67	1.45
Amilase (U/L)	22772,70	24167,76	22557,82	25771,29
Ácido úrico (U/dl)	2,56	2,20	2,10	1,49

Tabela 3 – Estatística descritiva e associação entre pH, CT, amilase e ácido úrico e as variáveis: sexo, faixa etária, etnia, hábitos e hábitos presentes, no grupo de indivíduos doentes. Campina Grande – Paraíba, 2014.

Variáveis Independentes	n %	Variáveis Dependentes													
		pH		CT		Amilase (U/L)		AU(U/dl)		FSE		FSNE			
		Média	p	Média	p	Média	p	Média	p	Sim Hipossaliv. %	Não Hipossaliv. %	p	Sim Hipossaliv. %	Não Hipossaliv. %	p
Sexo															
Masculino	11 (55)	6,42		3,97		30238,91		1,82		90,9%	9,1		27,3	72,7	
Feminino	9 (45)	6,04	0,909	3,97	0,849	5650,56	0,036	1,74	0,909	44,4%	56,6	0,077	22,2	77,8	1,000
Faixa Etária															
≤40 anos	2 (10)	6,70		2,40	0,207	34083,50		1,24		100,0	0,0		100,0	0,0	
≥41 anos	18 (90)	6,20	0,570	4,14		17517,56	0,256	1,85	0,752	66,7	33,3	0,871	16,7	83,3	0,085
Etnia															
Branco	5 (25)	7,22		4,62		18491,00		2,36		80,0	20,0		20,0	80,0	
Não Branco	15 (75)	5,93	0,861	3,75	0,238	19401,87	0,631	1,59	0,457	66,7	33,3	1,000	26,7	73,3	1,000
Hábitos															
Sim	13 (65)	6,00	0,283	4,02	0,874	19234,62	0,606	2,16		76,9	23,1		23,1	76,9	1,000
Não	7 (35)	6,72		3,87		19061,86		1,10	0,28	57,1	42,9	0,682	28,6	71,4	
Hábitos Presentes															
Tabagismo	0	-		-		-		-		-	-		-	-	0,610
Alcoolismo	2 (10)	6,75		4,05		24256,00		3,32		100,0	0,0		50,0	50,0	
Tabagismo + Alcoolismo	11 (55)	5,86		4,02		18321,64		1,95		72,7	27,3		18,2	81,8	
Ausente	7 (35)	6,72	0,561	3,87	0,880	19061,86	0,846	1,10	0,331	57,1	42,9		28,6	71,4	

Tabela 4 – Estatística descritiva e associação entre pH, CT, amilase e ácido úrico e as variáveis: sexo, faixa etária, etnia, hábitos e hábitos presentes, no grupo de indivíduos saudáveis. Campina Grande – Paraíba, 2014.

Variáveis Independentes	n %	Variáveis Dependentes													
		Ph		CT		Amilase (U/L)		AU (U/dl)		FSE			FSNE		
		Média	p	Média	P	Média	p	Média	p	Sim Hipossaliv. %	Não Hipossaliv. %	p	Sim Hipossaliv. %	Não Hipossaliv. %	p
Sexo															
Masculino	2 (10)	8,05	0,524	5,30	0,528	62884,50	0,059	3,70	0,101	0	100,0		-	100,0	
Feminino	18 (90)	7,77		4,91		18315,83		2,43		11,1	88,9	1,000	-	100,0	**
Faixa Etária															
≤40 anos	3 (15)	7,3	0,164	4,20	0,138	22484,33	0,711	1,66	0,368	0,0	100,0		-	100,0	
≥41 anos	17 (85)	7,89		5,08		22823,69		2,72		11,8	88,2	1,000	-	100,0	**
Etnia															
Branco	3 (15)	8,06	0,454	4,90	0,832	16472,67	0,958	2,62	0,958	0,0	100,0		-	100,0	
Não Branco	17 (85)	7,75		4,95		23884,47		2,55		11,8	88,2	1,000	-	100,0	**
Hábitos															
Sim	7 (35)	7,82		4,61		23580,86		2,93		0,0	100,0		-	100,0	**
			1,000		0,341		0,782								
Não	13 (65)	7,79		5,12		22337,54		2,36	0,113	15,4	84,6	0,755	-	100,0	
Hábitos Presentes															
Tabagismo	4 (20)	7,60	0,270	4,33	0,198	26076,75	0,927	3,17	0,472	0,0	100,0		-	100,0	**
Alcoolismo	2 (10)	8,2		5,70		28642,50		2,76		0,0	100,0	0,754	-	100,0	**
Tabagismo + Alcoolismo	1 (5)	8,00		3,60		3474,00		2,33		0,0	100,0		-	100,0	
Ausente	13 (65)	7,79		5,12		22337,54		2,36		15,4	84,6		-	100,0	

- não existem valores

**não há valor de p, pois o fluxo não estimulado foi uma constante.

Tabela 5– Associação entre o fluxo não estimulado e estimulado e o Estágio Clínico. Brasil, 2014.

Variáveis Independentes	Variáveis Dependentes					
	Fluxo não estimulado			Fluxo estimulado		
	Hipossalivação	Normal	P	Hipossalivação	Normal	p
	n %	n %		n %	n %	
Estágio Clínico						
I / II	2 22,2	7 77,8	0,604	7 77,8	2 22,2	0,426
III /IV	3 27,3	8 72,7		7 63,6	4 36,4	
Tipo de Tratamento						
Cirurgia+Radioterapia	2 33,3	4 66,7	0,483	4 66,7	2 33,3	0,613
Cirurgia+Radioterapia + Quimioterapia	3 21,4	11 78,6		10 71,4	4 28,6	

Tabela 6– Associação entre o pH, CT, Amilase e AU com o Estágio Clínico e tipo de tratamento (médias, desvio padrão e valor de p). Brasil, 2014.

Variáveis Independentes	Variáveis Dependentes (médias/desvio padrão)							
	pH	p	CT	P	Amilase (U/L)	p	Ácido úrico (U/dl)	p
Estágio Clínico								
I / II	7,22±0,83	0,289	4,75±1,73	0,500	12920,50±21081,23	0,501	2,84±1,51	0,060
III /IV	7,47±1,20		4,60±1,25		31124,33±27640,84		1,44±1,18	
Tipo de Tratamento								
Cirurgia+Radioterapia	7,54±0,98	0,958	5,18±0,83	0,399	12884,80±19729,28	0,613	2,36±1,51	0,527
Cirurgia+Radioterapia + Quimioterapia	7,28±1,20		4,45±1,62		26588,25±27645,50		1,99±1,63	

DISCUSSÃO

Observa-se um número crescente de estudos sobre a análise salivar, no intuito de utilizá-la como fluido de diagnóstico de diversas patologias e comprometimentos orais e sistêmicos (GIANNOBILE; WONG, 2011; GIEBULTOWISC et al., 2011).

Nossos resultados mostraram que, a maioria das lesões encontradas foi em pacientes do sexo masculino (55%), corroborando com a literatura, a qual relata esse grupo como o mais frequentemente acometido (MARKLUND, HAMMARSTEDT, 2011; HERTRAMPF et al., 2012; JOHNSON-OBASEKI et al., 2012; KAKOEI et al., 2012; ALBANO et al., 2013). No entanto, alguns estudos relatam que o sexo feminino vem alcançando índices mais elevados entre as mulheres, em virtude das mudanças dos hábitos e do estilo de vida entre estas (CURADO; HASHIBE, 2009; MOYSES et al., 2013).

Evidências epidemiológicas revelam que os casos de câncer de cabeça e pescoço aumentam com a idade, e que a maior incidência varia entre a quinta e a sétima décadas de vida (DÖBROSSY, 2005; ITALIANO et al., 2008; KAKOEI et al., 2012; AMAR et al., 2013; MOYSES et al., 2013), o que demonstra que o presente estudo está em concordância com os autores citados, uma vez que os resultados encontrados foram acima dos 41 anos de idade, correspondendo a uma taxa de (90%). Este tipo de tumor é raro em pacientes jovens, atinge apenas 4% a 6% dos indivíduos com menos de 40 anos, no entanto percebe-se um aumento nos casos nessa faixa etária (MARKLUND; HAMMARSTEDT, 2011; JOHNSON-OBASEKI et al., 2012).

Em relação à etnia, estudos apontam que os pacientes são mais frequentemente da raça branca, porém, ainda é uma questão controversa, devido à intensa miscigenação (HARRIS et al., 2010). Em nosso estudo, houve uma prevalência da etnia não branca (75%).

Os fatores de risco individuais ou sinérgicos para o desenvolvimento do CEC de cabeça e pescoço e, principalmente, de cavidade oral, estão relacionados com a duração, frequência e a forma do uso do tabaco e o consumo de álcool (CHEN et al., 2008; TORRENTE et al., 2011; FERREIRA et al., 2012; KAKOEI et al., 2012). Em nossa pesquisa, a maioria dos casos (55%) estava associada aos hábitos de tabagismo e alcoolismo. De forma semelhante, (BAHAR et al., 2006; ALMADORI et al., 2007; ISH-SHALOM et al., 2008; WEINER et al., 2009; DEMIR et al., 2010; GIEBULTOWICZ et al., 2011; MIRICESCU et al., 2011a; ALBANO, et al., 2013; MOYSES, et al., 2013), também relataram a alta associação do consumo do tabaco e álcool com o câncer. Marron et al. (2010), afirmaram que a interrupção do uso do tabagismo protege contra o desenvolvimento de CEC

de cabeça e pescoço. Todavia, nem todos os tabagistas e consumidores de álcool desenvolvem CEC de cabeça e pescoço, o que indica que a variabilidade biológica desempenha um papel importante na etiologia (NEGRI et al., 2009; IANG et al., 2012; JONES, 2014). Nesse sentido, outros fatores têm sido sugeridos na etiopatogenia desse tipo de câncer, como o vírus do papiloma humano (HPV- genótipo 16) (BOUVARD et al., 2009; KAMINAGAKURA et al., 2010; HARRIS et al., 2010; BISHT; BISHT, 2011; KAMINAGAKURA et al., 2012; DASGUPTA et al., 2012; MEHANNA et al., 2013; JONES, 2014), principalmente para CEC da orofaringe (BOUVARD et al., 2009; MARKLUND; HAMMARSTEDT, 2011; MEHANNA et al., 2013), a deficiência nutricional e mudanças dos hábitos alimentares (HIROTA et al., 2009; CHUANG et al., 2012) e história familiar (HO et al., 2008; NEGRI et al., 2009).

Quanto à localização anatômica, os estudos revelam que a laringe é a mais acometida pelo CEC de cabeça e pescoço, aproximadamente 40%, seguidos de cavidade oral e faringe (HASHIBE et al., 2007; CRIPPS et al., 2010; MOYSES et al., 2013). No entanto, um tumor raro é tido como o de pior prognóstico de todos os tumores de cabeça e pescoço, o da hipofaringe (AMAR et al., 2013). Nossos resultados mostraram que o local mais acometido pelas lesões foi cavidade oral (45%) seguido de Laringe (30%). Em semelhança, com o estudo de ALBANO et al., (2013), no qual a cavidade oral foi a de maior incidência desse tipo de lesão, seguido de laringe. Enquanto que, em estudo semelhante, a laringe foi o local mais acometido (KAKOEI et al., 2012).

O tratamento do CCEO inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia a depender do estágio clínico ou risco do paciente (BEENA et al., 2011). A radioterapia constitui uma importante abordagem terapêutica em pacientes com câncer de cabeça e pescoço localizado e localmente avançado, em lesões iniciais, os resultados são comparáveis àqueles obtidos com a cirurgia (MENDENHALL et al., 2006; TIWANA, 2011). Em regiões como a laringe e orofaringe, a predileção é pela radioterapia à cirurgia (PFISTER et al., 2006). Para lesões mais avançadas, utiliza-se a radioterapia como terapia adjuvante após a cirurgia, ou, para tratamento definitivo, uma combinação com a quimioterapia (COOPER et al., 2004). A combinação do tratamento torna-o mais agressivo e debilitante, porém aumenta a sua eficácia (KAMINAGAKURA, et al., 2010). Em nosso estudo o tratamento mais preconizado foi a cirurgia, radioterapia e quimioterapia associadas (70%), em consonância com o estudo de Amar et al. (2013), Galbiatti et al. (2013), os quais revelam esse método como de primeira

escolha. No entanto, alguns autores relatam a cirurgia de forma isolada como tratamento de eleição (MALLET et al., 2009; KAMINAGAKURA et al., 2010; KAMINAGAKURA et al., 2012).

O diagnóstico e o tratamento são baseados nas características clínicas e histopatológicas, e o prognóstico é geralmente baseado no sistema de estadiamento clínico (TNM) para classificar as neoplasias malignas em estádios e estimar tanto a resposta clínica à terapia quanto a sobrevida dos pacientes (ARAÚJO JÚNIOR et al., 2006; LINDENBLAT et al., 2012). Em nosso estudo, a maior parte dos pacientes apresentou-se em estágio avançado (III/IV) (n=11; 55%), em semelhança com (SOUDRY et al., 2010; KAMINAGAKURA et al., 2010; KAMINAGAKURA et al., 2012; ALBANO, et al., 2013). No entanto, Mallet et al., (2009), relata em seu estudo que os estágios I-II foram os mais frequentes.

Na análise do fluxo salivar estimulado e não estimulado, no presente estudo, observou-se que os indivíduos sadios obtiveram valores mais elevados que os doentes (FSE 2,00 ml/ml e 0,82 ml/ml, respectivamente e, FSNE 0,74 ml/mim e 0,37 ml/mim, respectivamente), indicando que esses sofreram uma alteração salivar mais acentuada. Dados semelhantes foram encontrados por De Barros Pontes et al. (2004) com uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,01$) de ($568,71 \pm 79,75$ ml/min para $162,47 \pm 28,30$ ml/min). Kwong et al. (2004) registraram uma redução de 88,5% no fluxo salivar, com uma melhora de 58,7% em 2 anos. Shao et al. (2011) no qual se observou uma redução após a radioterapia de ($5,74 \pm 0,47$ ml/min) para ($2,48 \pm 0,99$ ml/mim). Tiwana et al. (2011) relataram uma redução de 83,3% no fluxo salivar estimulado após seis semanas de radioterapia, reduzindo ainda mais a 93,4% de três meses pós-radioterapia. Kakoei et al. (2012) que avaliaram a gravidade da xerostomia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço após radioterapia sugerindo-se, portanto, que a sensibilidade das glândulas salivares à radiação, causa uma diminuição da secreção salivar, ocasionado os efeitos adversos da radioterapia, dentre eles a hipossalivação (DE CASTRO et al., 2006; TORRES-CARRANZA et al., 2008; ALBUQUERQUE et al., 2010; SHAO et al., 2011; TIWANA, 2011).

Em nossos resultados, observamos que após a associação do pH e da CT com as demais variáveis do estudo, seus níveis foram inferiores nos indivíduos doentes quando comparados com os sadios. Esse fato, está em acordo com outros observados na literatura, em que De Barros Pontes et al. (2004), fez uma comparação entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço e os sadios, e encontrou uma redução na capacidade de tamponamento salivar ($5,45 \pm 0,14$ antes e $4,40 \pm 0,15$ após a irradiação), assim como Möller et al. (2004), os quais relatam que a CT diminuiu em 67% do seu valor e a saliva total estimulada tornou-se

mais ácida, e Kwong et al. (2004), os quais analisaram as alterações em pacientes com carcinoma de nasofaringe após radioterapia, apontando uma redução estatisticamente significativa para o pH e para a capacidade de tamponamento salivar.

O cigarro contém nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos que podem aumentar o risco de várias doenças, entre elas o câncer. Tais elementos podem alterar o perfil molecular dos indivíduos e causar mutações (DOMAGALA et al., 2007; TORRENTE et al., 2011). Nesse sentido, notou-se que, a partir dos nossos resultados, os valores encontrados para a amilase salivar foram inferiores no grupo de indivíduos doentes. Resultado semelhante, foi apontado no estudo de De Barros Pontes et al. (2004) com diminuição de ($856,6 \pm 88,0$ para $567,0 \pm 120,6$), Greabu et al. (2007); GOI et al. (2007); Ish-shalom et al. (2008) e Weiner et al. (2009), sugerindo-se que a exposição deste composto ao fumo, é provavelmente a causa principal de danos à biomoléculas na saliva, uma vez que a exposição à fumaça do cigarro induz à elevação de proteínas carboniladas, possivelmente devido a reação de seus grupos tióis com os aldeídos presentes na fase gasosa, causando uma diminuição de aproximadamente 34% da atividade da amilase salivar (GOI et al., 2008). No entanto, Tiwana et al. (2011), relataram uma queda nos níveis de amilase, sugerindo uma alteração induzida por radiação. Esta observação, clinicamente, se correlaciona com a incidência significativa de xerostomia, mucosite e candidíase visto durante o curso da radioterapia.

Quanto à mensuração do ácido úrico no presente estudo, observou-se que os pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço apresentaram níveis reduzidos dessa substância na saliva. Esse resultado está em acordo com os relatos apresentados em outros estudos, nos quais apontam alguma alteração nos mecanismos de radicais livres envolvidos, associados à redução dos antioxidantes salivares em especial os níveis médios de ácido úrico (BAHAR et al., 2006; ALMADORI et al., 2007; ISH-SHALOM et al., 2008; DEMIR et al., 2010; GIEBULTOWICZ et al., 2011). Nesse contexto, o tabaco é tido como o principal responsável, especialmente quando associado ao álcool, pela redução dos antioxidantes salivares (ALMADORI et al., 2007; GREABU et al., 2009; WEINER et al., 2009; ABDOLSAMADI et al., 2011; MIRICESCU et al., 2011a, b), uma vez que o cigarro provoca a formação de superóxido, o qual em última análise conduz à produção do radical hidroxilo, que é um tóxico oxidante (GREABU, et al., 2009). Embora em nosso estudo, os níveis de ácido úrico foram maiores nos indivíduos que tinham hábitos nocivos. Percebe-se também, que os valores finais do ácido úrico foram maiores em homens do que em mulheres, concordando com Almadori, et al., (2007), que avaliou as concentrações de ácido úrico em saliva de pacientes com câncer

de cabeça e pescoço, e concluiu que esse não é um achado inesperado uma vez que no sexo masculino os níveis salivares de ácido úrico são geralmente mais elevados.

Diante dos resultados da pesquisa, infere-se que a etiopatogenia dos parâmetros sialométricos e sialoquímicos nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço estavam relacionados, na maioria dos casos, ao tabagismo e alcoolismo associados. Sugere-se também, que o fluxo salivar e as biomoléculas analisadas sofreram alterações devido o tratamento de antineoplásico, podendo esse ser o fator responsável pelas modificações salivares, levando assim, ao surgimento, de complicações orais como mucosite, xerostomia, hipossalivação, entre outros. No entanto, faz-se necessário a realização de futuros estudos para avaliar a relação da amilase e do ácido úrico com os efeitos do tratamento antineoplásico na composição salivar.

REFERÊNCIAS

- ABDOLSAMADI, H. et al. Comparison of salivary antioxidants in healthy smoking and non-smoking men. **Chang Gung Med J**, v. 34, n. 6, p. 607-11, 2011.
- ALBANO, P.M. et al. Overall survival of filipino patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-institution experience. **Asian Pacific of Cancer Prevention**, v. 14, n. 8, 4769-4774, 2013.
- ALBUQUERQUE, D.F. et al. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 15, n. 6, p. 850-4, 2010.
- ALMADORI, G. et al. Salivary glutathione and uric acid levels in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Wiley InterScience**, v. 29, n. 10, p. 648–654, 2007.
- AMAR, A. et al. Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer. **Braz. J. Otorhinolaryngol**, v.79, n. 4, p. 500-4, 2013.
- ARAÚJO JÚNIOR, R.F.; COSTA, A.L.L.; RAMOS, C.C.F. Clinical-pathological parameters as prognostic indicators in oral squamous cell. **Pes Bras Odontoped Clin Integr**, v. 6, n. 2, p. 125-30, 2006.
- BAHAR, G. et al. Salivary analysis in oral cancer patients - DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. **Wiley InterScience**, v. 109, n. 1. p. 54-5, 2006.
- BATTINO, M. et al. The antioxidant capacity of saliva. **J Clin Periodontol**, v. 29, n. 3, p. 189-94, 2002.
- BEENA, V.T. et al. Oral cancer in young non-habitual females: a report of four cases and review of the literature. **Aust Dent J**, v. 56, n. 3, p. 322-7, 2011.
- BISHT, M.; BIST, S.S. Human papilloma virus: a new risk factor in a subset of head and neck cancers. **J Cancer Res Ther**, v. 7, n. 3, p. 251-5, 2011.
- BOUVARD, V. et al. On behalf of the WHO international agency for research on cancer monograph working group a review of human carcinogens—part b: biological agents. **Lancet Oncol**, v. 10, n. 4, p. 321–322, 2009.
- CHEN, Y.J. et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. **Cancer Sci**, v. 99, n. 8, p. 1507– 14, 2008.
- CHUANG, S.C. et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. **Cancer Causes Control**, v. 23, n. 1, p. 69-88, 2012.
- COOPER, J.S. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**, v. 350, n. 19, p. 1937-44, 2004.

- CRIPPS, C. et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. **Curr Oncol**, v. 17, n. 3, p. 37-48, 2010.
- CUNHA-CRUZ, J.; SCOTT, J.; BERG, J. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. **J Am Dent Assoc**, v. 144, n. 5, p. e31-e40, 2013.
- CURADO, M.P, HASHIBE, M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. **Curr Opin Oncol**, v. 21, n. 3, p. 194-200, 2009.
- DASGUPTA, S. et al. Emerging strategies for the early detection and prevention of head and neck squamous cell cancer. **J Cell Physiol**, v. 227, n. 2, p. 467-73, 2012.
- DE CASTRO, J.R.G.; FEDERICO, M.H. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. **Curr Opin Oncol**, v.18, n. 3, p. 266–270, 2006.
- DE BARROS PONTES, C.; POLIZELLO, A.C.; SPADARO, A.C. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. **Braz Oral Res**, v. 18, n. 1, p. 69-74, 2004.
- DEMIR, H. et al. Catalase, carbonic anhydrase and other biochemical parameters in esophageal cancers in Turkey. **Asian Pacific J Cancer Prev**, v. 11, n. 1, p.1029-1032, 2010.
- DOBROSSY, L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. **Cancer Metastasis Rev**, v. 24, n.1, p. 9-17, 2005.
- DOMAGALA, K. J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. **J Physiol Pharmacol**, v. 59, n. 6, p. 19-34, 2007.
- FERREIRA, F.V. et al. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: A brief approach. **Braz Dent J**, v. 23, n. 5, p. 586-590, 2012.
- GALBIATTI, A. L. S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v, 79, n. 2, p. 239-247, 2013.
- GIANNOBILE, W.V. et al. Translational and clinical applications of salivary diagnostics. **Adv Dent Res**, v. 23, n. 4, p. 375–380, 2011.
- GIANNOBILE, W.V.; WONG, D.T. Salivary diagnostics: oral health and beyond. **J Dent Res**, v. 90, n. 10, p. 1153-4, 2011.
- GIEBUŁTOWICZ, J.; WROCZYN´SKI, P.; SAMOLCZYK-WANYURA, D. Comparison of antioxidant enzymes activity and the concentration of uric acid in the saliva of patients with oral cavity cancer, odontogenic cysts and healthy subjects. **J Oral Pathol Med**, v.40, p.726–730, 2011.
- GOI, N. et al. Comparison of peroxidase response to mental arithmetic stress in saliva of smokers and non-smokers. **J Toxicol Sci**, v. 32, n. 2, p. 121-7, 2007.

GREABU, M.; BATTINO, M.; RADULESCU, R. Current opinions concerning the restoration of endodontically treated teeth: basic principles. **J Med Life**, v. 2, n. 2, p. 124-132, 2009.

GREABU, M. et al. Effect of gas phase and particulate phase of cigarette smoke on salivary antioxidants. What can be the role of vitamin C and pyridoxine? **Pharmacol Rep**, v. 59, n. 5, p. 613-8, 2007.

HADDAD, R.I.; SHIN, D.M. Recent advances in head and neck cancer. **N Eng J Med**, v. 359, n.11, p.1143-54, 2008.

HARRIS, S.L. et al. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. **Head Neck**, v. 32, n. 4, p. 499–503, 2010.

HASHIBE, M. et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology consortium. **J Natl Cancer Inst**, v. 99, n. 10, p. 777-89, 2007.

HERTRAMPF, K. et al. Recent trends in incidence and mortality of oral and pharyngeal cancer in Schleswig-Holstein in Northern Germany. **Community Dent Health**, v. 29, n. 4, p. 268-73, 2012.

HIROTA, S.K. et al. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: A comparative analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 4, p. 227-31, 2008.

HO, H.C. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 265, n. 1, p. 57-61, 2008.

IANG, C. et al. Gene-environment interactions of novel variants associated with head and neck cancer. **Head Neck**, v. 34, n. 8, p. 1111-8, 2012.

ISH-SHALOM, S. et al. Sialochemical and oxidative analyses in radioactive I131-treated patients with thyroid carcinoma. **European Journal of Endocrinology**, v. 158, n. 5, p. 677–681, 2008.

ITALIANO, A. et al. Head and neck squamous cell carcinoma in Patients aged greater than 80 years: patterns of care and survival. **Cancer**, v. 113, n. 11, p. 160-8, 2008.

JOHNSON-OBASEKI, S. et al. Head and neck cancer in Canada: trends 1992 to 2007. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 147, n. 1, p. 74-8, 2012.

JONES, T.M. Tumour-infiltrating lymphocytes in the risk stratification of squamous cell carcinoma of the head and neck. **British Journal of Cancer**, v. 110, n. 2, p. 269-270, 2014.

KAKOEI, S. et al. Xerostomia after Radiotherapy and its Effect on Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients. **Arch Iran Med**, v. 15, n. 4, p. 214 – 218, 2012.

KAMINAGAKURA, E. et al. Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head Neck**, v. 32, n. 11, p. 1460-6, 2010.

KAMINAGAKURA, E. et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. **Int J Cancer**, v. 130, n. 8, p. 1726–32, 2012.

KWONG, D.L. et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. **Cancer**, v. 101, n. 7, p. 1584-93, 2004.

LINDENBLATT, R.C.R. et al. Oral squamous cell carcinoma grading systems – analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med**, v.41, n. 1, p. 34-39, 2012.

LOURENÇO, S. Q. C. et al. Histological classifications of oral squamous cell carcinoma: a review of the proposed systems. **Rev Bras de Cancer**, v. 53, n. 3, p. 325-33, 2007.

MALLET, Y. et al. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. **Acta Otolaryngol**, v. 12, n. 9, p. 1503-8, 2009.

MANNARINI, L.; et al. Human Papilloma vírus (HPV) in head and neck region: review of literature. **Acta Otorhinol Ital**, v.29, p.119-126, 2009.

MARKLUND, L.; HAMMARSTEDT, L. Impact of HPV in oropharyngeal cancer. **J of Oncol**, v. 47, n. 7, p. 636-41, 2011.

MARRON, M. et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. **Int J Epidemiol**, v. 39, n. 1, p. 182-96, 2010.

MEHANNA, H. et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. **Head Neck**, v. 35, n. 5, p. 747–755, 2013.

MENDENHALL, W.M. et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. **Am J Clin Oncol**, v. 29, n. 3, p. 290-7, 2006.

MIRICESCU, D. et al. The antioxidant potential of saliva: clinical significance in oral diseases. **Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 15, n. 2, p.139-143, 2011a.

MIRICESCU, D. et al. Oxidative stress - a possible link between systemic and oral diseases. **Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 59, n. 3, p. 478–493 2011b.

MONSJOU, H.S.V.; et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young patients: The Netherlands Cancer Institute experience. **Head Neck**, v.35, p.94-102, 2013.

MÖLLER P. et al. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 97, n. 2, p. 173-89, 2004.

MOYSES, R.A. et al. Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck cancer patients. **Clinics**, v. 68, n. 6, p. 738-744, 2013.

NAGLER, R.M. et al. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. **Free Radic Biol Med**, v. 32, n. 3, p. 268–277, 2002.

NAGLER, R.; DAYAN, D. The dual role of saliva in oral carcinogenesis. **Oncology**, v. 71, n. 2, p. 10-7, 2006.

NEGRI, E. et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Int J Cancer**, v. 124, n. 2, p. 394-401, 2009.

PEDERSEN, A.M. et al. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. **Oral Diseases**, v.8, n. 3, p. 117-129, 2002.

PEREIRA, A.C. **Atividade da Amilase e Ácido Úrico Salivar em Pacientes Submetidos à Nutrição Enteral Exclusiva**. 2007. 72 f. Tese de Mestrado da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2007.

PFISTER, D.G. et al. American society of clinical oncology, american society of clinical oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 22, p. 3693-704, 2006.

RANGANATH, L.; SHET, R.; RAJESH, A. Saliva: a powerful diagnostic tool for minimal intervention dentistry. **J Contemp Dent Pract**, v. 13, n. 2, p. 240–245, 2012.

RETHMAN, M. P. et al. Carcinomas regarding screening for oral squamous cell evidence-based clinical recommendations. **JADA**, v. 141, n. 5, p. 509-20, 2010.

RIBEIRO, A.C.P. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: A descriptive study in Brazilians. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.47, n. 2, p.95-8, 2009.

SAUTIN, Y.Y.; JOHNSON, R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, v. 27, n. 3, p. 608–619; 2008.

SHAO, Z. et al. Effects of intensity-modulated radiotherapy on human oral microflora. **J. Radiat. Res**, v. 52, n. 6, p. 834–839, 2011.

SOUDRY, E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clin Otolaryngol**, v, 35, n. 4, p. 307-12, 2010.

SOUZA, F.A.C.G. et al. Estudo comparativo entre líquen plano e carcinoma epidermóide em mucosa bucal. **Cienc Odontol Bras**, v.8, n.1, p. 55-60, 2005.

TIWANA, M.S. et al. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: A prospective longitudinal study. **Indian J Cancer**, v. 48, n. 3, p. 289-95, 2011.

TORRENTE, M.C. et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. **Head Neck**, v. 33, n. 4, p. 581-6, 2011.

TORRES-CARRANZA, E. et al. Assessment of quality of life in oral cancer. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, p.735-41, 2008.

TORRES-PEREIRA, C.C. et al. Strategies for management of oral cancer in primary and secondary healthcare services. **Cad Saude Publica**, v. 28, p. 30-9, 2012.

YOUNG, R.J. et al. et al. Frequency of FGFR 1 gene amplification in oral tongue squamous cell carcinomas and associations with clinical features and patient outcome. **Oral Oncology**, v. 30, n.1, p. 1-6, 2013.

WEINER, D. et al. Effects of cigarette smoke borne reactive nitrogen species on salivary a-amylase activity and protein modifications. **J of Physiology and Pharmacology**, v. 60, n. 5, p. 127-132, 2009.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados, observa-se que a saliva pode ser utilizada como meio de diagnóstico não-invasivo em pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, submetidos à terapia antineoplásica.

Os níveis salivares da amilase e do ácido úrico, no grupo de indivíduos com câncer, foram expressivamente menores que no grupo de sadios, sugerindo, portanto, que a radioterapia e a quimioterapia, assim como, a presença do hábito do tabagismo, contribuíram para essa diminuição e, conseqüentemente, favoreceram a ação de radicais livres na região. O estresse oxidativo pode ser considerado não só a causa de muitas doenças orais, mas também a relação bioquímica entre doenças sistêmica e bucais.

Para obter resultados definitivos, é necessário ampliar nossa série de pacientes com CCECP e estudar as principais moléculas envolvidas no sistema antioxidante. No entanto, algumas considerações já podem ser formuladas. A redução do ácido úrico e da amilase salivar observadas, pode ser um índice de estresse oxidativo ao nível do trato aerodigestivo superior e, em particular, da cavidade oral e laringe. Portanto, elevado ácido úrico e amilase salivar, podem ser o resultado de uma tentativa de proteção contra os agentes oxidativos. Podemos dessa forma, utilizá-los para determinar um maior risco para desenvolvimento de complicações orais decorrentes da radioterapia.

REFERÊNCIAS

- ABDOLSAMADI, H. et al. Comparison of salivary antioxidants in healthy smoking and non-smoking men. **Chang Gung Med J**, v. 34, n. 6, p. 607-11, 2011.
- AGNIHOTRI, R. et al. Association of smoking with the levels of the enzyme superoxide dismutase in subjects with periodontitis chronic. **Journal of Periodontology**, v.80, n. 4, p. 657-662, 2009.
- ALMADORI, G. et al. Salivary glutathione and uric acid levels in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Wiley InterScience**, v. 29, n. 10, p. 648–654, 2007.
- ALVAREZ-LARIO, B.; MACARRON-VICENTE, J. Uric acid and evolution. **Rheumatology**. Oxford, v. 49, n. 11, p. 2010-2015, 2010.
- AMAR, A. et al. Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer. **Braz. J. Otorhinolaryngol**, v.79, n. 4, p. 500-4, 2013.
- ARAÚJO JÚNIOR, R.F.; COSTA, A.L.L.; RAMOS, C.C.F. Clinical-pathological parameters as prognostic indicators in oral squamous cell. **Pes Bras Odontoped Clin Integr**, v.6, n.2, p.125-30, 2006.
- BAHAR, G. et al. Salivary analysis in oral cancer patients - DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. **Wiley InterScience**, v. 109, n. 1. p. 54-5, 2006.
- BARTSCH, H.; NAIR, J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. **Langenbecks Arch Surg**, v. 391, n. 5, p. 499–510, 2006.
- BATTINO, M. et al. The antioxidant capacity of saliva. **J Clin Periodontol**, v. 29, n. 3, p. 189-94, 2002.
- BEENA, V.T. et al. Oral cancer in young non-habitual females: a report of four cases and review of the literature. **Aust Dent J**, v.56, p. 322-7, 2011.
- BLOOMER, R.J. Decreased blood antioxidant capacity and increased lipid peroxidation in young cigarette smokers compared to nonsmokers: Impact of dietary intake. **Nutrition Journal**, v, 6, n. 1, p. 39-45, 2007.
- BOS, M.J. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. **Stroke**, v. 37, n. 6, p. 1503-7, 2006.
- BROWNLEE, I.A. et al. Action of reactive oxygen species in mucosal secretions Colon. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, n. 5, p. 800-808, 2007.
- CASTAGNOLA, M. et al. The Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, v. 31, n. 6, p. 347-57, 2011.

CHAUDHURI, B. et al. Interaction of salivary alpha-amylase and binding protein-amylase (ABPA) *Streptococcus gordonii* with glucosyltransferase from *Streptococcus mutans* and *Streptococcus gordonii*. **BMC Microbiology**, v. 25, n. 10, p. 7-60, 2007.

CIPRIANI, S.; CHEN, X. SCHWARZSCHILD, M. A. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. **Biomark Med**, v. 4, n. 5, p. 701–712, 2010.

CROHNS, M. et al. Local and systemic oxidant/antioxidant status before and during lung cancer radiotherapy. **Free Radic Res**, v. 43, n.7, p. 646–657, 2009.

CUNHA-CRUZ, J.; SCOTT, J.; BERG, J. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. **J Am Dent Assoc**, v. 144, n. 5, p. e31-e40, 2013.

DEMIR, H. et al. Catalase, carbonic anhydrase and other biochemical parameters in esophageal cancers in Turkey. **Asian Pacific J Cancer Prev**, v. 11, n. 1, p.1029-1032, 2010.

DOMAGALA, K. J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. **J Physiol Pharmacol**, v. 59, n. 6, p. 19-34, 2007.

ESEN, A.M. et al. Uric acid as a marker of oxidative stress in dilatation of the ascending aorta. **Am J Hypertens**, v. 24, n. 2, p. 149-54, 2011.

FALAKI, F. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: A retrospective study and review of literatures. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 16, n. 4, p. 473-7, 2011.

FEIG, D.I.; KANG, D.H.; JOHNSON, R.J. Uric acid and cardiovascular risk. **N Engl J Med**, v. 359, n. 17, p. 1811-21, 2008.

FERREIRA, F.V. et al. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: A brief approach. **Braz Dent J**, v. 23, n. 5, p. 586-590, 2012.

FEDROWITZ, M. et al. Salivary a-amylase exhibits antiproliferative effects in primary cell cultures of rat mammary epithelial cells and human breast cancer cells. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 30, n. 1, p. 102-14, 2011.

GALBIATTI, A. L. S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2, p. 239-247, 2013.

GIANNOBILE, W.V. et al. Translational and clinical applications of salivary diagnostics. **Adv Dent Res**, v. 23, n. 4, p. 375–380, 2011.

GIANNOBILE, W.V.; WONG, D.T. Salivary diagnostics: oral health and beyond. **J Dent Res**, v. 90, n. 10, p. 1153-4, 2011.

GIEBUŁTOWICZ, J.; WROCZYN´ SKI1, P.; SAMOLCZYK-WANYURA, D. Comparison of antioxidant enzymes activity and the concentration of uric acid in the saliva of patients with

oral cavity cancer, odontogenic cysts and healthy subjects. **J Oral Pathol Med**, v.40, p.726–730, 2011.

GIUCA, M.R.; GIUGGIOLI, A.; METELLI, M.R. Effects of cigarette smoke on salivary superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**, v. 24, n. 3, p. 359-366, 2010.

GLANTZOUNIS, G.K.; TSIMOYIANNIS, E.C.; KAPPAS, A.M. Uric acid and oxidative stress. **Curr Pharm Des**, v. 11, n. 32, p. 4145-51, 2005.

GOI, N. et al. Comparison of peroxidase response to mental arithmetic stress in saliva of smokers and non-smokers. **J Toxicol Sci**, v. 32, n. 2, p. 121-7, 2007.

GRANGER, D.A. et al. Salivary α -amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1098, p. 122-44, 2007.

GREABU, M.; BATTINO, M.; RADULESCU, R. Current opinions concerning the restoration of endodontically treated teeth: basic principles. **J Med Life**, v. 2, n. 2, p. 124-132, 2009.

GUNDERSON, L.L.; TEPPER, J.E. **Clinical radiation oncology**, Philadelphia: United States of America: Elsevier; 2007.

HADDAD, R.I.; SHIN, D.M. Recent advances in head and neck cancer. **N Eng J Med**, v. 359, n. 11, p. 1143-54, 2008.

HALL EJ, GIACCIA AJ. **Radiobiology for the Radiologist**, 7th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams, and Wilkins, 2012.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.F. **Free Radicals in biology and medicine**. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007.

HASNIS, E. et al. Synergistic effect of cigarette smoke and saliva on lymphocytes—the mediatory role of volatile aldehydes and redox active iron and the possible implications for oral cancer. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 36, n. 5, p. 826-39, 2004.

HIROTA, S.K. et al. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: A comparative analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 4, p. 227-31, 2008.

HU, S. et al. Salivary Proteomics for Oral Cancer Biomarker Discovery. **Clin Cancer Res**, v. 14, n. 19, p. 6246–6252, 2008.

HUBER, M.A.; TEREZHALMY, G.T. The head and neck radiation oncology patient. **Quintessence Int**, v. 34, n. 9, p. 693-717, 2003.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. RJ: INCA, 2014. 118p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf> Acesso em: 10/06/2014.

ISH-SHALOM, S. et al. Sialochemical and oxidative analyses in radioactive I131-treated patients with thyroid carcinoma. **European Journal of Endocrinology**, v. 158, n. 5, p. 677–681, 2008.

KHALILI J. Oral cancer: Risk factors, prevention and diagnostic. **Exp Oncol**, v. 30, n. 2, p. 259-64, 2008.

KIM, S.C. et al. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. **J Periodontal Implant Sci**, v. 40, n. 4, p. 164-171, 2010.

LAWRENCE, T.S.; TEN HAKEN, R.K.; GIACCIA, A. Principles of radiation oncology. In: Devita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 8th ed. p 307_337, 2008.

LEE, Y.H.; WONG, D.T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. **Am J Dent**, v. 22, n. 4, p. 241–248, 2009.

LINDENBLATT, R.C.R. et al. Oral squamous cell carcinoma grading systems – analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med**, v.41, n. 1, p. 34-39, 2012.

LING, H. et al. **Oral cancer exams among cigarette smokers. In Maryland**, v. 30, n. 6, p. 499-506, 2006.

LISKMANN, S. et al. Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. **Clin Oral Implants Res**, v. 18, n. 1, p. 27-33, 2007.

LOURENÇO, S. Q. C. et al. Histological classifications of oral squamous cell carcinoma: a review of the proposed systems. **Rev Bras de Cancer**, v. 53, n. 3, p. 325-33, 2007.

MANNARINI, L. et al. Human Papilloma vírus (HPV) in head and neck region: review of literature. **Acta Otorhinol Ital**, v.29, p.119-126, 2009.

MELO, A. U. C. et al. Informação e comportamento preventivo de cirurgiões-dentistas do Programa Saúde da Família de Aracaju a respeito de câncer bucal. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço**, v.37, n.2, p.114-119, 2008.

MIRICESCU, D. et al. The antioxidant potential of saliva: clinical significance in oral diseases. **Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 15, n. 2, p.139-143, June, 2011a.

MIRICESCU, D. et al. Oxidative stress - a possible link between systemic and oral diseases. **Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 59, n. 3, p. 478–493 2011b.

MONSJOU, H.S.V.; et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young patients: The Netherlands Cancer Institute experience. **Head Neck**, v.35, p.94-102, 2013.

MÖLLER, P. et al. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 97, n. 2, p. 173-89, 2004 .

MOUHAMED, D.H. et al. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. **Environ Health Prev Med**, v. 16, n. 5, p. 307–312, 2011.

NAGLER, R.M. et al. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. **Free Radic Biol Med**, v. 32, n. 3, p. 268–277, 2002.

NAGLER, R.; DAYAN, D. The dual role of saliva in oral carcinogenesis. **Oncology**, v. 71, n. 2, p. 10-7, 2006.

NAGLER, R.M.; REZNIC, A.Z. Cigarette smoke effects on salivary antioxidants and oral cancer – novel concepts. **IMAJ**, v. 6, n. 1, p. 691–4, 2004.

NAKAGAWA, T. et al. The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. **Intern Emerg Med**, v. 3, n. 4, p. 313–318, 2008.

NIEHOFF, P. et al. HDR brachytherapy irradiation of the jaw - as a new experimental model of radiogenic bone damage. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 36, n. 4, p. 203-9, 2008.

OLIVEIRA, E.P.; BURINI, R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. **Diabetology & Metabolic Syndrome**. Licensee BioMed Central Ltd, 4 th, 2012.

OU-YANG L,W. et al. Salivary microbial counts and buffer capacity in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Dent**, v. 32, n. 3, p. 218–222, 2010.

PEDERSEN, A.M. et al. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. **Oral Diseases**, v.8, n. 3, p. 117-129, 2002.

PEREIRA, A.C. **Atividade da Amilase e Ácido Úrico Salivar em Pacientes Submetidos à Nutrição Enteral Exclusiva**. 2007. 72 f. Tese de Mestrado da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2007.

PINK, R. et al. Saliva as a diagnostic medium. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, v. 153, n. 2, p. 103-10, 2009.

PUY, C.L. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. **Med. oral patol. oral cir.bucal**. Madrid, v.11, n. 5, p. 449-55, 2006.

RETHMAN, M. P. et al. Carcinomas Regarding Screening for Oral Squamous Cell Evidence-Based Clinical Recommendations. **JADA**, v. 141, n. 5, p. 509-20, 2010.

REZNICK, A. Z.; HERSHKOVICH, O.; NAGLER, R. M . Saliva – a pivotal player in the pathogenesis of oropharyngeal cancer. **Br J Cancer**, v. 91, n. 1, p. 111–118, 2004.

RIBEIRO, A.C.P.; et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: A descriptive study in Brazilians. **Br J Oral MaxillofacSurg**, v.47, n. 2, p.95-8, 2009.

ROHLEDER, N. et al. The psychosocial stress-induced increase in salivary α -amylase is independent of saliva flow rate. **Psychophysiol**, v. 43, n. 6, p. 645–652, 2006.

- ROLIM, A.E.H.; COSTA, L.J.; RAMALHO, L.M.P. Impact of radiotherapy on the orofacial region and management of related conditions. **Radiol Bras**, v. 44, n. 6, p. 388-395, 2011.
- SANTOS, R.C. et al. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45; n. 6, p. 1338-44, 2011.
- SAUTIN, Y.Y.; JOHNSON, R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, v. 27, n. 3, p. 608–619, 2008.
- SOARES, P.V.; PESCE, M.A.; SPITALNIK, S.L. Saliva and the Clinical Pathology Laboratory, in: Oral-based Diagnostics . **The New York Academy of Sciences**, v. 1098, n. 23, p. 2192–2199, 2007.
- SOUKUP, M. et al. Salivary uric acid as a noninvasive biomarker of metabolic syndrome. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 1, p. 14, 2012.
- SOUZA, F.A.C.G. et al. Estudo comparativo entre líquen plano e carcinoma epidermóide em mucosa bucal. **Cienc Odontol Bras**, v.8, n.1, p. 55-60, 2005.
- SPIELMANN, N.; WONG, D.T. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. **Oral Dis**, v. 17, n. 4, p. 345–354, 2011.
- TIWANA, M.S. et al. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: A prospective longitudinal study. **Indian J Cancer**, v. 48, n. 3, p. 289-95, 2011.
- TONCEV, G. et al. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. **Eur J Neurol**, v. 9, n. 3, p. 221-6, 2002.
- TORRES-PEREIRA, C.C. et al. Strategies for management of oral cancer in primary and secondary healthcare services. **Cad Saude Publica**, v. 28, p. 30-9, 2012.
- VAN DER KOGEL, A.; JOINER, M. **Basic clinical radiobiology**. Editors, Basic Clinical Radiobiology: 4th edition; London, 2009.
- VIEIRA, V.P. et al. The research questions and methodological adequacy of clinical studies of the voice and larynx published in Brazilian and international journals. **J Eval Clin Pract**, v. 15, n. 3, p. 473-7, 2009.
- VISSINK, A. et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, n. 3, p. 199-212, 2003.
- YOUNG, R.J. et al. et al. Frequency of FGFR 1 gene amplification in oral tongue squamous cell carcinomas and associations with clinical features and patient outcome. **Oral Oncology**, v. 30, n.1, p. 1-6, 2013.
- WEINER, D. et al. Effects of cigarette smoke borne reactive nitrogen species on salivary a-amylase activity and protein modifications. **J of Physiology and Pharmacology**, v. 60, n. 5, p. 127-132, 2009.

WEIR, C.J.; MUIR, S.W.; WALTERS, M.R.; LEES, K.R. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. **Stroke**, v. 34, p. 1951–1956, 2003.

WONG D.T. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. **JADA**, v. 137, p. 313-321, 2006.

WONG, D.T.; YOSHIZAWA, J.M. Salivary microRNAs and oral cancer detection. **Methods Mol Biol**, v. 936, p. 313-24, 2013.

ZHANG, L. et al. Salivary transcriptomic and proteomic biomarkers for breast cancer detection. **PLoS ONE**, v. 5, p. 1–7, 2010.

ZIMMERMENN, B.G.; PARK, N.J.; WONG, D.T. Genomic Targets in Saliva. **Ann NY Acad Sci**, v. 1098, n.44, p. 184–191, 2007.

ZIOBRO, A.; BARTOSZ, G. A comparison of the total antioxidant capacity of some human body fluids. **Cell Mol Biol Lett**, v. 8, p. 415–419, 2003.

ANEXOS

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - UEPB / PRÓ-
REITORIA DE PÓS-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO SALIVAR E DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA ORAL SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA

Pesquisador: Pollianna Muniz Alves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09931112.5.0000.5187

Instituição Proponente: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB / Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 163.440

Data da Relatoria: 14/11/2012

Apresentação do Projeto:

Projeto bem elaborado, dentro das exigências preconizadas

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil epidemiológico (sexo, faixa etária, hábitos nocivos, tipo e localização da neoplasia, tempo de radioterapia e sistema TNM) dos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia;* Comparar os parâmetros salivares (fluxo salivar estimulado e não-estimulado, pH e capacidade tampão) nos pacientes agrupados de acordo com o período do tratamento radioterápico (pré, trans e pós);*

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos previsíveis.

A mensuração de amilase e ácido úrico salivar como uma forma de mostrar o potencial protetor da saliva como fluido antimicrobiano e antioxidante, em casos de pacientes que sejam submetidos a radioterapia, tendo em vista que a quantidade de radicais livres liberados durante este tratamento antineoplásico é bastante significativo. Sendo de

grande valia também mostrar aos profissionais da área de oncologia os efeitos da radioterapia na qualidade de vida dos pacientes acometidos, sugerindo, assim, a aplicação de novas e melhores condutas durante o tratamento antineoplásico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância, visto que o tratamento radioterápico influencia e compromete o fluxo

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário

Bairro: Bodocongó **CEP:** 58.109-753

UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE

Telefone: (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - UEPB / PRÓ-
REITORIA DE PÓS-



salivar do paciente, comprometendo a sua qualidade de vida

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos dentro das exigências

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nenhuma

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisa é de relevância e preenche as exigências da resolução 196/96 do CNS/MS.

CAMPINA GRANDE, 05 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Doralúcia Pedrosa de Araújo
(Coordenador)

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó **CEP:** 58.109-753
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

ANEXO B

TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL



Fundação Assistencial da Paraíba - FAP

C.G.C.: 08.841.421/0001-57 Inscrição Estadual: Isento
 Av. Dr. Francisco Pinto, s/n - Bodocongó - Cx. Postal 405
 CEP: 58.109-783 - Campina Grande - PB
 Telefone/fax: (83) 2102-0300 – e-mail: fap@netwaybbs.com.br

TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

Ao Hospital da FAP

Prezado Sr. Dr. Rogério de Assis,


Nós, Pollianna Muniz Alves, Alisson Cardoso Alves e Milena Rayane de Andrade Teixeira, vinhamos solicitar seu registro de autorização quanto à realização da pesquisa intitulada “**AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO SALIVAR E DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA**”, que possui como objetivos avaliar as alterações da saliva e da qualidade de vida nos pacientes que estão sob tratamento antineoplásico, especificamente a radioterapia, contra neoplasias malignas na cavidade oral. Para a análise salivar será solicitado ao paciente para expelir uma pequena quantidade de saliva, em uma proveta graduada estéril, e para a análise da qualidade de vida será aplicado um questionário previamente validado.


Agradecemos a atenção e colaboração, uma vez que sem ela o desenvolvimento do projeto de pesquisa estaria prejudicado. Colocamo-nos à disposição para esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

Campina Grande, 13 de Novembro de 2012

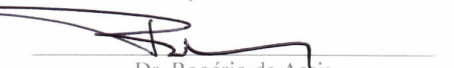

 Pollianna Muniz Alves
 Orientadora


 Alisson Cardoso Alves
 Aluno bolsista do PIBIC


 Milena Rayane de Andrade Teixeira
 Aluna bolsista do PIBIC

PRONUNCIAMENTO DA INSTITUIÇÃO

Ciente do exposto, autorizo a realização da pesquisa acima mencionada, na presente instituição mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB.


 Dr. Rogério de Assis
 Diretor-Geral do setor de Radioterapia da FAP

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **AMILASE E ÁCIDO ÚRICO SALIVAR EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO**, no qual pretendemos avaliar alterações na composição da saliva. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o hospital em questão.

O objetivo principal desta pesquisa é estudar o fluxo, a acidez e a composição da saliva durante o tratamento antineoplásico. Sua participação nesta pesquisa consistirá em permitir a coleta da saliva. Não haverá nenhum risco previsível que possa prejudicá-lo (a) quando da sua colaboração nesta pesquisa. A sua participação contribuirá com a comunidade científica quanto ao conhecimento das alterações da saliva que ocorrem no indivíduo com neoplasia maligna de cabeça e pescoço submetidos à terapia antineoplásica.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisadora orientadora: Dra. Pollianna Muniz Alves

Telefone para contato: (83) 3315-3471

Endereço: Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Av. das Baraúnas, 351 - Campus Universitário, Bodocongó - Campina Grande-PB - CEP 58101-001

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

(Nome por extenso)

APÊNDICES

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

FICHA CLÍNICA

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

1. Nome: _____
2. Idade: _____ anos (___/___/___) Sexo () M () F
3. Cor: () Melanoderma () Feoderma () Leucoderma
4. Estado civil: () Solteiro () Casado () Outro
5. Ocupação Profissional: _____
6. Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____
7. Tipo de Neoplasia: Epitelial () Mesenquimal ()
8. Localização da Neoplasia: _____
9. Hábitos Nocivos:
 - Sim () Qual? () tabagismo () alcoolismo
 - Há quanto tempo? _____
 - Não ()
10. Período de Radioterapia:
 - Pré () Trans () Sessões: _____
 - Pós () Quanto tempo em preservação: _____
11. Estadiamento Clínico - TNM: _____

APÊNDICE B

FICHA PARA REGISTRO DOS DADOS COLETADOS

SIALOMETRIA

Fluxo salivar/ml Não estimulado	Fluxo salivar/ml Estimulado	pH	Capacidade tampão (CT)

SIALOQUÍMICA

Amilase	Ácido Úrico
UI/dL	(mg/ dL)

Observações:
