



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

ALANA FONSECA FIALHO

**EXPRESSÃO DE IMUNOGLOBULINA E SALIVAR EM PACIENTES COM
NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO NOS PERÍODOS PRÉ E TRANS
TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

**CAMPINA GRANDE/PB
2018**

ALANA FONSECA FIALHO

**EXPRESSÃO DE IMUNOGLOBULINA E SALIVAR EM PACIENTES COM
NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO NOS PERÍODOS PRÉ E TRANS
TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia da Universidade
Estadual da Paraíba.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Pollianna Muniz Alves

**CAMPINA GRANDE/PB
2018**

É expressamente proibido 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 do trabalho.

F439e Fialho, Alana Fonseca.
Expressão de imunoglobulina E salivar em pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço nos períodos pré e trans tratamento antineoplásico [manuscrito] : um estudo prospectivo / Alana Fonseca Fialho. - 2018.
32 p.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2018.
"Orientação : Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves, Departamento de Odontologia - CCBS."
1. Neoplasias malignas. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Imunoglobulina E. 4. Saliva. I. Título
21. ed. CDD 617.6

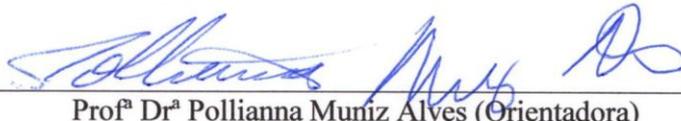
ALANA FONSECA FIALHO

**EXPRESSÃO DE IMUNOGLOBULINA E SALIVAR EM PACIENTES COM
NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO NOS PERÍODOS PRÉ E TRANS
TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

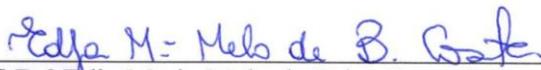
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia da Universidade
Estadual da Paraíba.

Aprovada em: 06/12/2018

BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Pollianna Muniz Alves (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profª Drª Edja Maria Melo de Brito Costa (1ª examinadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka (2º examinador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A Deus, meu Senhor e Salvador, pela presença constante em cada momento da minha vida, por conduzir os meus passos nesse caminho tortuoso, me dando coragem e discernimento para enfrentar tudo. Sem Ele eu não chegaria tão longe, e sei que chegarei ainda mais sustentada em Seus braços. Obrigada, Senhor, por Teus planos serem sempre maiores que os meus sonhos. A Ti todo louvor e gratidão!

AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais, **Verônica e Abimael**, pelo apoio e incentivo, pela pessoa que me tornei, pelos valores que me ensinaram que carregarei para a vida inteira. Sou inteiramente grata por toda a dedicação para que eu tivesse tudo aquilo que não tiveram a oportunidade de ter, por todos os sacrifícios imensuráveis, por não terem desistido em meio a tantas dificuldades e por todo o amor. Essa vitória é nossa!*

*À minha avó, **Mercês**, e à minha tia-madrinha, **Adamazia**, pois sem elas eu também não teria conseguido. Impossível agradecer em palavras tanto carinho, cuidado, paciência e tanto amor, que refletem fortemente o amor de Deus em minha vida. Dedico também a vocês esta conquista.*

*À minha irmã, **Geyse**, por ser um grande suporte para mim em todos os momentos. Obrigada por sempre acreditar em mim, por me impulsionar nos meus sonhos, fazer-me sentir amada, por ser uma irmã maravilhosa. Sei que posso contar com você. Sempre estaremos juntas! Você e **Nicolly** fazem parte dessa vitória!*

*Ao meu namorado e companheiro, **Júnior**, por estar comigo dia após dia, me ouvindo, demonstrando seu apoio, me ajudando a levantar nas quedas, tornando meus dias mais leves e alegres, com toda a sua paciência, amor e respeito, compartilhando as muitas batalhas que precisei vencer para estar aqui. Obrigada por acreditar nos meus sonhos e fazer parte deles.*

*Aos meus avós: **Amálio** (in memoriam), que sempre foi a minha referência de sabedoria moral e na fé, onde mesmo na sua simplicidade e humildade tanto me ensinou e esteve ao meu lado; **Neusa** (in memoriam); **Aderaldo**. Obrigada pelo apoio e pelos ensinamentos!*

À toda a minha família, pelo incentivo, pelo amor e pela força que sempre me transmitiram!

*À minha orientadora, **Profª Drª Pollianna Muniz**, por todo o conhecimento compartilhado e pela confiança. Obrigada por ser uma orientadora exemplar, amiga e dedicada. Sou muito grata pela excepcional orientação neste trabalho.*

*Ao meu primeiro orientador de Iniciação Científica, **Prof. Dr. Yuri Cavalcanti**, por ter me dado a oportunidade de conhecer o mundo da pesquisa, pelas experiências compartilhadas e por toda a contribuição para que este projeto se concretizasse.*

*À minha dupla de atendimento, **Gertrud'yara**, que se mostrou uma companheira ímpar nos aprendizados, nos desafios e que sempre cuidou de mim como uma irmã,*

suportando e superando as diferenças no convívio diário. Obrigada, minha amiga-irmã, você tem uma luz e um valor inestimáveis.

*Aos meus colegas de curso, que tornaram a caminhada mais leve durante esses 5 anos. Carregarei vocês para o resto da vida em meu coração! Em especial: **Dnusia Porto, Lucas Santos, Ellen Cordeiro, Alieny Cristina, Silvestarley Oliveira, Polion Araújo, Paolla Raimundo, Sandro Roberto, Moniky Ferreira, Sofia Hiluey e Emilly Carlos.** Sentirei saudades de todas as experiências compartilhadas e de todos os momentos que vivemos.*

*Aos meus colegas de pesquisa: **Prof^a Dr^a Maria Betânia, Pâmela Medeiros, Aristócles Hitallo e Elizabeth Alves,** pelo companheirismo e por tornarem as análises mais divertidas. Obrigada!*

*Às pessoas que Deus colocou em minha vida desde o início desta batalha: **Débora, Laís, Ângela, Edmara, mainha Izabel, painho Laércio e Rapha,** por serem sinais de força e de incentivo para mim. Sem vocês, eu não teria conseguido vencer muitas das lutas difíceis que venci! Obrigada por estarem comigo, Deus cuida de mim através de vocês.*

*Aos funcionários e professores do Departamento de Odontologia que ajudaram a tornar tantos dias mais alegres e menos cansativos. Muito obrigada a todos pelo carinho e respeito. Em especial: **Cristopher, Rejane, Clécia, Dione, Cristina, Alexandre, Amaro e Gustavo.***

Todos vocês foram peças fundamentais, de forma direta ou indireta, para o meu amadurecimento pessoal e profissional. Guardarei em meu coração para sempre!

“Isto é uma ordem: sê firme e corajoso. Não te atemorizes, não tenhas medo, porque o Senhor está contigo em qualquer parte para onde fores (Josué 1, 9).”

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
FSE	Fluxo salivar estimulado
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
Min	Minuto
POP	Procedimento Operacional Padrão
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição absoluta e relativa dos pacientes de acordo com os fatores sociodemográficos e clínicos.....17
- Tabela 2.** Mediana e quartis das variáveis dependentes analisadas antes e durante tratamento antineoplásico.....18
- Tabela 3.** Associação das concentrações de IgE com as variáveis independentes do estudo nas fases F1 e F2.....19

EXPRESSÃO DE IMUNOGLOBULINA E SALIVAR EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO NOS PERÍODOS PRÉ E TRANS TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO: UM ESTUDO PROSPECTIVO

Alana Fonseca Fialho*

* Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campina Grande, PB, Brasil.

RESUMO

Introdução: O tratamento antineoplásico para tumores na região de cabeça e pescoço muitas vezes incorpora a realização de radioterapia e quimioterapia. Esses tratamentos podem trazer diversas consequências aos indivíduos, como a redução do fluxo salivar e resposta imune deficiente. As imunoglobulinas representam o principal mecanismo de resposta imune específica da saliva. A redução da concentração de imunoglobulinas na saliva, a exemplo da Imunoglobulina E (IgE), tem impacto direto sobre a formação do biofilme oral em pacientes sob tratamento antineoplásico. **Objetivos:** Analisar a expressão da IgE salivar em pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, antes e durante o tratamento antineoplásico, e correlacionar com os parâmetros clínicos. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo, com amostra constituída por 45 pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço, diagnosticados em dois hospitais oncológicos da Paraíba. Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários. Os pacientes foram submetidos à coleta de saliva estimulada, antes (F1) e durante (F2) o tratamento. Kits de detecção enzimática (LABTEST®) de IgE e microplacas estéreis de 96 poços foram utilizados para mensuração colorimétrica com nível de absorvância de 540 nm, através do leitor de placa Ez Reader®. Os dados foram analisados quantitativamente pelo Software Galapagos® e estatisticamente pelos testes T e Mann-Whitney ($p < 0,05$). **Resultados:** Dos 45 pacientes, 64,4% ($n=29$) eram do sexo masculino, 88,9% ($n=40$) tinham mais de 40 anos de idade, 35,5% ($n=16$) eram fumantes e alcoolistas e 62,2% ($n=28$) diagnosticados em estágios clínicos avançados (III/IV). Quanto ao local da lesão, 44,4% ($n=20$) estavam em região intra-oral, e 95,5% ($n=43$) de todos os casos eram neoplasias epiteliais. No tocante ao fluxo salivar, 66,6% ($n=30$) tinham hipossalivação na F2. Observou-se diferença significativa no fluxo salivar estimulado entre F1 (1 ml/min) e F2 (0,88 ml/min) ($p < 0,001$), bem como da IgE entre F1 (0,28 mg/ml) e F2 (0,21 mg/ml) ($p < 0,001$). Houve associação significativa da expressão da IgE salivar com o sexo e idade dos pacientes, hábitos nocivos, tamanho do tumor, metástases em linfonodos regionais e estadiamento clínico. **Conclusões:** Pode se inferir que o tratamento antineoplásico para neoplasias malignas de cabeça e pescoço reduz o fluxo salivar, bem como a concentração de IgE salivar, principalmente em tumores com estágios avançados, tornando, assim, o meio bucal propício ao surgimento de infecções.

Palavras-Chave: Neoplasias malignas de cabeça e pescoço. Imunoglobulina E. Saliva.

EXPRESSION OF IMMUNOGLOBULIN E IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER BEFORE AND DURING ANTINEOPLASTIC TREATMENT: A PROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT

Introduction: Antineoplastic treatment for tumors in head and neck region oftentimes incorporates radiotherapy and chemotherapy. These treatments can bring several consequences to the individuals, reduction of the salivary flow and reducing immune response. Immunoglobulins represent the primary mechanism of salivary specific immune response. Reduction of immunoglobulin concentration in saliva, such as immunoglobulin E (IgE), has a direct impact on the formation of oral biofilm in patients undergoing antineoplastic treatment. **Objectives:** To analyze the expression of salivary IgE in patients with head and neck cancer, before and during antineoplastic treatment. **Methods:** A prospective, observational study based on 45 patients with head and neck cancer, diagnosed in two oncological hospitals in Paraíba. Clinical data were obtained from medical records. The patients were submitted to the collection of stimulated saliva, before (F1) and during (F2) the treatment. Enzymatic detection kits (LABTEST®) of IgE and 96-well sterile microplates were used for colorimetric measurement with absorbance level of 540 nm using Ez Reader® plate reader. Data were analyzed quantitatively by the Galapagos® Software and statistically by the T and Mann-Whitney tests ($p < 0,05$). **Results:** Of the 45 patients, 64.4% ($n=29$) were males, 88.9% ($n=40$) were over 40 years of age, 35.5% ($n=16$) were smokers and alcoholics, and 62.2% ($n=28$) diagnosed in advanced clinical stages (III/IV). Regarding the lesion site, 44.4% ($n=20$) were in the intraoral region, and 95.5% ($n=43$) of all cases were epithelial neoplasms. With regard to salivary flow, 66.6% ($n=30$) had hyposalivation at F2. There was a significant difference of stimulated salivary flow between F1 (1 ml/min) and F2 (0.88 ml/min) ($p < 0,001$), as well as IgE between F1 (0.28 mg/ml) and F2 (0.21 mg/ml) ($p < 0,001$). There was a significant association of salivary IgE expression with patients' sex and age, deleterious habits, tumor size, regional lymph node metastases and clinical staging. **Conclusions:** It can be inferred that the antineoplastic treatment for head and neck cancer reduces salivary flow, as well the concentration of salivary IgE, especially in tumors with advanced stages, thus making the oral environment conducive to the development of infections.

Key-Words: Head and neck cancer. Immunoglobulin E. Saliva.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	METODOLOGIA.....	14
	2.1 Considerações éticas.....	14
	2.2 Caracterização e desenho do estudo.....	14
	2.3 Recrutamento dos voluntários do estudo.....	14
	2.4 Coleta de dados em campo.....	14
	2.5 Coleta e processamento de saliva.....	15
	2.6 Análise estatística.....	16
3	RESULTADOS.....	17
4	DISCUSSÃO.....	20
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
	REFERÊNCIAS.....	25
	ANEXOS.....	29
	APÊNDICE.....	31

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP), o qual envolve as estruturas anatômicas de lábios, cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, faringe, laringe, glândulas salivares e seios nasais e paranasais, é o quinto mais comum no mundo, com uma incidência mundial de mais de meio milhão de novos casos e 380 mil mortes anualmente (QUISPE et al., 2018; IQBAL et al., 2017; ADOGA et al., 2018). Estima-se que, de todos os casos, dois terços ocorrem em países em desenvolvimento, e mais de 90% dos tumores de cabeça e pescoço são carcinomas de células escamosas (ADOGA et al., 2018; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014). No Brasil, estima-se que para cada ano do biênio 2018-2019, 14.700 novos casos de câncer da cavidade oral, 9.610 novos casos de câncer de tireoide e 7.670 novos casos de câncer de laringe (INCA, 2017).

O tratamento antineoplásico para pacientes com CCP envolve três modalidades terapêuticas: radioterapia, quimioterapia e cirurgia, as quais são empregadas de acordo com a localização do tumor, com o estadiamento e com as características individuais do paciente (QUISPE et al., 2018; IQBAL et al., 2017; KURNATOWSKI et al., 2014; LANG et al., 2014). A principal modalidade de tratamento para lesões mais simples é a ressecção cirúrgica. Entretanto, a terapia adjuvante com radiação e medicamentos é necessária para regressão das lesões em estágio avançado (LARAWAY et al., 2011; BELCHER et al., 2014; PEZZUTO et al., 2015; PALMA et al., 2018; ADOGA et al., 2018). Apesar de serem efetivas no tratamento do câncer, a radioterapia e a quimioterapia podem acarretar efeitos adversos sistêmicos e danos às estruturas saudáveis adjacentes às lesões, resultando na diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade dos pacientes (VISSINK et al., 2010; MOSEL et al., 2011; AHADIAN et al., 2017).

As principais disfunções consequentes dessas terapias consistem na imunossupressão medicamentosa, redução do fluxo sanguíneo devido a lesões vasculares e da microcirculação nas estruturas ósseas, redução do fluxo salivar devido à destruição dos ácinos de glândulas salivares, dano epitelial devido a queimadura por radiação e resposta imune deficiente, evidenciando-se uma forte associação entre a função oral e o bem-estar relacionado à saúde (CARRINGTON, 2015; AHADIAN et al., 2017; SANTOS et al., 2017). A secreção diária normal de saliva é fundamental para a manutenção de uma boa saúde oral (SALEH et al., 2016). A saúde bucal de pacientes com neoplasia maligna oral é bastante afetada pela própria doença e pelas sequelas do tratamento, comprometendo, assim, o seu modo de vida (PINNA

et al., 2015; WILBERG et al., 2014; NELKE et al., 2014). É fundamental o entendimento destes impactos para melhor condução e manejo dos pacientes.

Sabe-se que os efeitos biológicos do tratamento antineoplásico são resultados da radiação ionizante e quimioterapia, as quais provocam aumento da liberação de radicais livres, destruição ou atrofia dos ácinos salivares, inibição dos nódulos linfáticos e consequente redução da resposta imune local (KURNATOWSKI et al., 2014). Estudos demonstram que há uma rápida diminuição do fluxo salivar após o início da radioterapia em pacientes com CCP, resultando em alterações quantitativas de saliva, como xerostomia e hipossalivação. Além disso, avaliações qualitativas de saliva tem demonstrado que o nível de imunoglobulinas é reduzido durante o tratamento antineoplásico (VISSINK et al., 2010; PINNA et al., 2015; PALMA et al., 2017; GUERRA et al., 2012).

A imunoglobulina E (IgE) é uma glicoproteína que atua no sistema imune, desempenhando um papel central na imunidade anti-infecciosa e nos distúrbios alérgicos, agindo como um mecanismo de vigilância para o sistema imune, além de ser potencializadora da resposta de outros anticorpos, como a imunoglobulina G (IgG) (KELLY; GRAYSON, 2016). A alteração de sua concentração salivar tem impacto direto no mecanismo de defesa oral e, consequentemente, sobre a formação do biofilme oral em pacientes sob tratamento antineoplásico, uma vez que resulta na redução da resposta imune local, tornando o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de infecções e à proliferação de microrganismos oportunistas da cavidade oral, devido à alteração no equilíbrio da microbiota oral (VLKOVÁ et al., 2012; DYVIA; SATHASIVASUBRAMANIAN, 2014; GUPTA et al., 2015).

A imunossupressão salivar, os danos ao epitélio oral e a perda da homeostase entre hospedeiro e microbiota, causados pelo tratamento antineoplásico, podem favorecer o desenvolvimento de infecções oportunistas que muitas vezes podem levar o paciente à interrupção do tratamento ou até mesmo ao óbito (GUPTA et al., 2015; FERNANDES et al., 2016). Portanto, é fundamental o conhecimento da relação entre os aspectos biológicos e o bem-estar dos indivíduos para um planejamento adequado do tratamento do CCP, de modo a minimizar os danos ao paciente (GONNELLI et al., 2016; QUISPE et al., 2018).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a expressão de IgE salivar, bem como a taxa de fluxo salivar, em pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço nos períodos pré e trans tratamento antineoplásico, visando ampliar o conhecimento sobre esta temática.

2 METODOLOGIA

2.1 Considerações éticas

O presente estudo foi realizado após cadastro na Plataforma Brasil e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), sob o número CAAE: 51209515.6.0000.5187 (Anexo A), seguindo as normas vigentes para pesquisas em seres humanos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os participantes foram convidados a ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B). Somente após concordar e autorizar a sua participação na pesquisa, foi realizada a coleta de dados e de saliva dos participantes.

2.2 Caracterização e desenho do estudo

Foi realizado um estudo do tipo observacional, de abordagem indutiva, com desenho longitudinal (prospectivo), procedimento comparativo-estatístico e documentação direta em laboratório (Lakatos; Marconi, 2007).

Para este estudo clínico, a mensuração do fluxo salivar e a expressão do biomarcador salivar (IgE) foram consideradas como variáveis dependentes. As variáveis independentes consistiram nos fatores sociodemográficos e clínicos e nos períodos relacionados ao tratamento antineoplásico (antes e durante).

2.3 Recrutamento dos voluntários do estudo

Os participantes do presente estudo (n=45) foram recrutados por conveniência, durante o período de 2 anos, de acordo com os novos casos atendidos na área de Odontologia do hospital de referência ao tratamento do câncer na cidade de Campina Grande/PB (Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba – FAP) e na cidade de João Pessoa/PB (Hospital Napoleão Laureano). Foram selecionados adultos, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos que apresentavam diagnóstico de CCP e não tinham iniciado o tratamento.

2.4 Coleta de dados em campo

Previamente à coleta das amostras de saliva, os pacientes responderam a uma ficha clínica de anamnese (Apêndice A), contendo informações sócio-demográficas. Também na ficha clínica foi registrado o histórico médico geral e oncológico, os quais foram retirados dos

prontuários de cada paciente. Os dados coletados foram utilizados para caracterização da amostra.

2.5 Coleta e processamento de saliva

A coleta de saliva dos participantes do estudo foi realizada imediatamente após a coleta dos dados, antes do início do tratamento antineoplásico (F1) e durante a fase intermediária (F2), que correspondeu em torno da 10ª sessão de radioterapia e/ou quimioterapia. Foi determinado um Procedimento Operacional Padrão (POP) que estabeleceu procedimentos adequados para coleta e armazenamento da amostra.

Para coleta da saliva estimulada, os voluntários foram orientados a mastigar um filme de parafina (Parafilm®, Prolab) durante 1 minuto (min). Após esse período, os pacientes expeliram o conteúdo total produzido em tubo de polipropileno, no decorrer de 2 min. Estudos sialométricos encontrados na literatura realizam, comumente, a coleta de saliva estimulada por um período de 5 min (TIWANA et al., 2011; ALBUQUERQUE et al., 2010), entretanto, devido à dificuldade encontrada pelos pacientes avaliados, percebida previamente em estudo piloto, em expelir o conteúdo salivar por um tempo maior do que 2 min, optou-se por padronizar a coleta deste estudo neste período de tempo, para posterior cálculo do fluxo salivar de acordo com o tempo estabelecido. O conteúdo salivar total produzido foi acondicionado em recipiente com gelo, para posterior análise sialométrica e sialoquímica.

Na análise sialométrica, foi calculado o fluxo salivar pela razão entre volume de saliva produzida por unidade de tempo (min). Foi considerado portador de hipossalivação aquele indivíduo que apresentou taxas de fluxo salivar estimulado < 1 ml/min (FALCÃO et al., 2013).

Na análise sialoquímica, o conteúdo total da saliva foi utilizado para mensuração da IgE, através de kits de detecção enzimática (Labtest®). A análise foi realizada em triplicata, utilizando microplacas de 96 poços. De acordo com os parâmetros estabelecidos pelo fabricante, foi inserida a quantidade de 32 μ L do reagente 1 e 0,4 μ L da amostra em cada poço. Em seguida, as placas foram levadas para incubação na estufa (37°C) durante 5 min e, após isso, foi adicionado 8 μ L do reagente 2. Para mensurar a concentração de IgE, foi utilizado o Leitor de Placa (EZ Reader®) através da colorimetria com nível de absorbância de 540nm, realizando a análise dos dados através do Software Galapagos®.

Os dados resultantes da análise sialométrica e sialoquímica foram incluídos na ficha para registro da análise salivar do respectivo paciente (Apêndice B).

2.6 Análise estatística

O processamento e análise dos dados foram realizados através do software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) na versão 23.0. Para a análise estatística, foi realizada uma descrição absoluta e frequências relativas das variáveis estudadas e posteriormente foram utilizados os testes de normalidade e Wilcoxon, considerando o valor de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

O grupo etário predominante dos participantes do estudo foi ≥ 41 anos ($n=40$), correspondendo a 88,9% da amostra. Entre os voluntários do estudo, 64,4% ($n=29$) eram do sexo masculino e 35,6% eram fumantes e alcoolistas. Entre os voluntários da pesquisa, 73,3% ($n=33$) realizaram os tratamentos de radioterapia e quimioterapia associados (Tabela 1).

A neoplasia mais frequentemente identificada foi a de origem epitelial, observada em 95,5% ($n=43$) dos casos, e apenas dois casos (4,5%) eram de origem mesenquimal. Dos 45 casos analisados, 55,6% das lesões foram diagnosticados em estágios clínicos avançados (III e IV). As lesões estavam presentes na região intraoral em 44,4% ($n=20$) dos voluntários do estudo. O acometimento de linfonodos regionais foi presente em 37,8% ($n=17$) da amostra, enquanto que apenas dois participantes apresentaram metástase à distância (4,5%) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com os fatores sociodemográficos e clínicos. Campina Grande, 2018 ($n=45$).

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	29	64,4
Feminino	16	35,6
Grupo Etário		
≤ 40 anos	5	11,1
≥ 41 anos	40	88,9
Tipo de Neoplasia		
Epitelial	43	95,5
Mesenquimal	02	4,5
Sítio Anatômico da Lesão		
Região intraoral	20	44,4
Lábio	01	2,3
Outros	24	53,3
Hábitos Nocivos		
Tabagismo	13	28,9
Alcoolismo	02	4,5
Tabagismo e Alcoolismo	16	35,6
Nenhum	14	31,0
Tamanho do tumor (T)		
T1	11	24,4
T2	15	33,3
T3	12	26,7
T4	07	15,6
Metástase linfonodal cervical (N)		
N0	28	62,2
N1	4	8,9
N2	11	24,4
N3	2	4,5
Metástase a distância (M)		
M0	43	95,5
M1	02	4,5
Estadiamento Clínico		
I	09	20,0
II	11	24,4

III	09	20,0
IV	16	35,6
Tipo de Tratamento		
Cirurgia	02	4,5
Radioterapia	10	22,2
Radioterapia e Quimioterapia	33	73,3
Total	45	100,0

Considerando-se a análise sialométrica, observou-se que em F1 a mediana encontrada foi de 1,00 ml/min e em F2 foi de 0,88 ml/min, revelando-se uma diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,001$) no fluxo salivar estimulado (FSE) dos pacientes analisados em F2 (Tabela 2), bem como presença de hipossalivação em F2 em 66,6% ($n=30$) dos pacientes.

Quanto à análise sialoquímica da expressão de IgE nas fases F1 e F2 dos participantes do estudo, a mediana encontrada em F1 foi de 0,28 mg/ml, enquanto que em F2 foi de 0,21 mg/ml ($p < 0,001$), sugerindo que o tratamento antineoplásico contribuiu diretamente para mudanças bioquímicas da saliva e consequente redução da imunidade local (Tabela 2).

Tabela 2. Mediana e quartis das variáveis dependentes analisadas antes e durante o tratamento antineoplásico. Campina Grande, 2018 ($n=45$).

Variáveis	F1 - Antes do tratamento Mediana (Q25-Q75)	F2 - Durante o tratamento Mediana (Q25-Q75)	p-valor*
FSE (ml/min)	1,00(0,64-1,66)	0,88(0,53-1,40)	<0,001**
IgE (mg/ml)	0,28 (0,18-0,31)	0,21 (0,13-0,26)	<0,001**

* Teste de Wilcoxon; **Resultados significativos ao nível de 5%.

Com relação à associação das variáveis independentes do estudo em ambas as fases F1 e F2 e as concentrações de IgE, foram encontradas reduções estatisticamente significativas ($p < 0,001$) em relação ao sexo masculino (F1=0,28 mg/ml e F2=0,19 mg/ml). Nas mulheres, as medianas encontradas foram 0,27 mg/ml em F1 e 0,22 mg/ml em F2, resultando em diminuição estatisticamente significativa ($p=0,001$) da concentração de IgE entre as fases de tratamento (Tabela 3).

Quanto à idade dos participantes do estudo, no grupo etário com idade igual ou superior a 41 anos, a mediana da concentração de IgE em F1 foi 0,28 mg/ml, enquanto em F2 foi 0,18 mg/ml ($p < 0,001$) (Tabela 3). Nos voluntários do estudo que apresentavam algum tipo de hábito nocivo a mediana da concentração de IgE em F1 foi igual a 0,25 mg/ml e em F2 igual a 0,18 mg/ml, mostrando que houve uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Quanto ao tamanho do tumor, nos pacientes que possuíam tumores menores (T1-T2) a expressão de IgE foi de 0,28 mg/ml em F1 e 0,22 mg/ml em F2, apresentando uma diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,001$). De modo semelhante, nos casos de tumores maiores (T3-T4) foram encontradas reduções estatisticamente significativas ($p = 0,001$) na concentração de IgE entre as fases antes e durante o tratamento antineoplásico (F1=0,28 mg/ml e F2=0,18 mg/ml) (Tabela 3).

Em relação à metástase nos linfonodos regionais, houve diminuição estatisticamente significativa para N0 ($p < 0,001$) e, igualmente, nos casos onde houve propagação de células neoplásicas aos linfonodos regionais ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Nos pacientes que foram diagnosticados em estágios clínicos iniciais (estágios I e II), foram encontradas medianas de 0,30 mg/ml em F1 e 0,25 mg/ml em F2 ($p = 0,001$). Quanto aos tumores que foram diagnosticados em estágios mais avançados (estágios III e IV), a mediana da expressão salivar de IgE em F1 foi igual a 0,28 mg/ml, por outro lado a mediana encontrada em F2 foi igual a 0,18 mg/ml, observando-se também uma alteração estatisticamente significativa ($p < 0,001$) nestes casos (Tabela 3).

Tabela 3. Associação das concentrações de IgE com as variáveis independentes do estudo nas fases F1 e F2.

		n	IgE (F1) Mediana (Q25-Q75)	IgE (F2) Mediana (Q25-Q75)	P
Sexo	Masculino	29	0,28 (0,18-0,32)	0,19 (0,13-0,26)	<0,001*
	Feminino	16	0,27 (0,16-0,30)	0,22 (0,12-0,26)	0,001*
Idade Categorizada	Até 40 anos	5	0,31 (0,18-0,33)	0,26 (0,15-0,30)	0,080
	≥41 anos	40	0,28 (0,17-0,30)	0,18 (0,13-0,25)	<0,001*
Hábitos Nocivos T	Presente	31	0,25 (0,14-0,30)	0,18 (0,10-0,24)	<0,001*
	Ausente	14	0,19 (0,23-0,35)	0,25 (0,19-0,27)	0,002*
	T1-T2	26	0,28 (0,22-0,39)	0,22 (0,14-0,26)	<0,001*
	T3-T4	19	0,28 (0,15-0,30)	0,18 (0,11-0,26)	0,001*
N	N0	28	0,28 (0,22-0,39)	0,22 (0,14-0,26)	<0,001*
	N1-3	17	0,28 (0,15-0,30)	0,18 (0,11-0,26)	<0,001*
Estadiamento Clínico	I e II	20	0,30 (0,17-0,35)	0,25 (0,17-0,27)	0,001*
	III e IV	25	0,28 (0,17-0,30)	0,18 (0,12-0,24)	<0,001*

Teste de Wilcoxon; *Valores estatisticamente significativos; Nível de significância 5%.

4 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, observou-se que o tratamento antineoplásico interfere no fluxo salivar dos pacientes, bem como nos níveis de IgE salivar, contribuindo para a sua diminuição de maneira estatisticamente significativa. Em comparação com as variáveis independentes do estudo, observou-se também que em parâmetros clínicos como sexo, idade mais avançada (≥ 41 anos), hábitos nocivos (tabagismo e/ou alcoolismo), tamanho do tumor e estadiamento clínico, o tratamento influi para a diminuição da concentração da IgE na saliva desses pacientes, apresentando resultados estatisticamente significativos para a maioria das variáveis comparadas.

A redução na taxa de fluxo salivar entre as fases pré e trans tratamento, observada neste estudo, é coerente com achados anteriores. Tiwana et al (2011) realizaram um estudo com 53 pacientes com câncer de cabeça e pescoço para avaliar o fluxo salivar desses pacientes em períodos de 0, 3 e 6 semanas de tratamento e 3 e 6 semanas no período subsequente ao tratamento. De acordo com os resultados, houve um consistente declínio do fluxo salivar durante e após a radioterapia, com diminuições estatisticamente significativas para todos os períodos analisados ($p < 0,001$).

Resultados semelhantes foram encontrados por Albuquerque et al (2010) quanto à sialometria de pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço que já haviam concluído o tratamento de radioterapia, onde observou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,005$) comparado ao grupo controle saudável, com declínio no fluxo salivar dos 25 participantes do estudo que haviam sido submetidos ao tratamento antineoplásico.

Igualmente, em pesquisa realizada com 25 pacientes, Bonan et al (2003) avaliaram a taxa de fluxo salivar desses pacientes antes, durante e após conclusão da radioterapia. Os resultados apresentaram um decréscimo estatisticamente significativo ($p = 0,0008$) entre os períodos pré e trans tratamento, enquanto entre os períodos trans e pós tratamento não houve diferença na taxa de fluxo salivar.

Um estudo recente foi realizado com o objetivo de avaliar a taxa de fluxo salivar de pacientes com câncer de cabeça e pescoço após término do tratamento de radioterapia, os quais foram divididos em dois grupos e avaliados por métodos diferentes de sialometria. Foi observado que ambos os grupos, avaliados por meio de métodos diferentes para obtenção da saliva, apresentaram uma taxa de fluxo salivar muito baixa, com uma média de 0,213 ml/min e 0,264 ml/min, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o que sugere que o tratamento antineoplásico contribuiu para a redução do fluxo salivar dos

pacientes com câncer de cabeça e pescoço que haviam sido submetidos ao tratamento antineoplásico, independente da metodologia utilizada para obtenção do fluxo salivar (PALMA et al., 2018).

O tratamento antineoplásico resulta em efeitos crônicos como neuropatia e atrofia dos músculos faciais e das glândulas salivares, podendo acarretar mudanças na viscosidade e no volume de saliva (QUISPE et al., 2018). Isso pode ser justificado pela destruição de células saudáveis, principalmente devido à radiação na região de cabeça e pescoço, que atinge diretamente as glândulas salivares (AHADIAN et al., 2017).

Um fluxo salivar insuficiente influi diretamente na saúde oral dos indivíduos, podendo representar um fator de risco para a formação de cálculo dental, cárie, bem como para surgimento de infecções de fungos oportunistas, resultando em problemas como disfagia, acúmulo de biofilme dental, disgeusia e halitose (FALCÃO et al., 2013). Estudos apontam que as consequências resultantes da redução do fluxo salivar nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia tem impacto direto na qualidade de vida dos mesmos (SANTOS et al., 2017).

Quispe et al (2018), em estudo realizado em 30 pacientes com câncer de cabeça e pescoço após o tratamento antineoplásico, também concluíram que a saúde oral dos pacientes se encontrava afetada após o tratamento, com aumento no índice de cárie e de placa bacteriana. Estruturas dentárias e de suporte tornam-se mais suscetíveis ao surgimento de cáries e doença periodontal após a radioterapia (AMMAJAN et al., 2013; CAMPOS VELO et al., 2017), o que pode estar intimamente associado à redução do fluxo salivar e da concentração de imunoglobulinas na saliva dos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço após submetidos ao tratamento.

As mudanças quantitativas e qualitativas que ocorrem na saliva decorrentes da radiação ionizante envolvem desde a redução do fluxo salivar até alterações na composição salivar, como na concentração de imunoglobulinas (VISSINK et al, 2010). Ainda são escassos na literatura estudos que apontem dados sobre os níveis de imunoglobulinas na saliva.

Estudos que mostram a diminuição dos níveis de imunoglobulina salivar (A, G e M) em pacientes com CCP tratados e não tratados são encontrados na literatura (SOUZA et al, 2003; LASISI et al., 2013; GUERRA et al., 2012; PELS, 2017).

Existem relatos clínicos que visam estabelecer alguma conexão entre a IgE e o câncer, buscando uma relação entre os níveis dessa imunoglobulina e o prognóstico do paciente

(GELLER et al., 2005), estudos estes que discutem em sua maioria a concentração da IgE sérica.

Vijayakumar et al (1986) observaram que os níveis de IgE no sangue em pacientes com carcinomas da cavidade oral, do útero e da mama apresentavam-se elevados e aumentavam à medida que o estadiamento do câncer avançava. Em 1988, Lal et al concluíram, em estudo com 50 pacientes, que os níveis séricos de IgE em pacientes com carcinoma das tonsilas palatinas eram significativamente menores quando comparados a outros tipos de câncer de cabeça e da região cervical, nos quais houve um aumento significativo proporcional ao avanço no estadiamento clínico da doença. Um maior número de células positivas para IgE também foi encontrado em carcinomas de células escamosas na região de cabeça e pescoço quando comparado com regiões de mucosa oral normal (NEUCHRIST et al., 1994).

Em estudo prospectivo com 37.747 indivíduos durante 7 anos, concluiu-se que níveis elevados da IgE no sangue estava relacionado com o baixo risco para o desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como mieloma múltiplo e leucemia linfóide crônica, sem evidências conclusivas para correlação com o alto risco para outros tipos de câncer (HELBY et al., 2015).

A elevação dos níveis da IgE no soro sanguíneo em pacientes com câncer pode estar relacionada com a função da IgE como estimuladora dos mastócitos, que estão presentes em maior número nos tecidos tumorais quando comparados aos tecidos normais, o que leva a crer que a IgE sérica pode ser aplicada como parâmetro para o monitoramento de malignidade da doença (VINZENZ et al, 1986; GELLER et al, 2005).

Sintomas alérgicos tem sido associados com um risco reduzido de câncer de cabeça e pescoço, enquanto altos níveis de IgE no sangue tem sido associados com um maior risco para o CCP, entretanto esta correlação precisa de investigações mais aprofundadas para confirmar a associação entre estes fatores (LIAO et al., 2016).

As concentrações sérica e salivar de imunoglobulinas podem divergir, como foi observado por Souza et al (2003), onde, nos portadores de câncer de boca e orofaringe, a média do nível de IgA sérica não diferiu entre os grupos controle e de estudo, enquanto a IgA salivar apresentou valores menores, estatisticamente significativos, nos pacientes com câncer. Lasisi et al (2013), em contrapartida, encontraram níveis mais elevados de imunoglobulina G salivar em pacientes com com carcinoma de células escamosas na região de cabeça e pescoço em comparação com grupos controle.

Nossos achados estão em consonância com a maior parte das pesquisas já apresentadas sobre a diminuição da concentração das imunoglobulinas presentes na saliva em pacientes com CCP que foram submetidos ao tratamento antineoplásico. No entanto, são escassas as bases de dados onde possamos encontrar estudos que apontem resultados acerca da redução dos níveis de IgE salivar nesses pacientes, sendo necessária a realização de novas pesquisas voltadas para este tema para que se possa confrontar os resultados obtidos e assim alcançar conclusões mais abrangentes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo demonstra que o tratamento antineoplásico para o câncer na região de cabeça e pescoço reduz a concentração da IgE salivar dos pacientes durante o tratamento, como também diminui a taxa de fluxo salivar, o que sugere que o tratamento antineoplásico afeta os ácinos das glândulas salivares, ocasionando assim queda na produção salivar, e, além disso, torna o paciente mais suscetível ao desenvolvimentos de processos infecciosos na cavidade oral durante o tratamento.

Dessa forma, infere-se que a sialometria e a sialoquímica são de grande relevância para conhecer os mecanismos e mudanças decorrentes do tratamento antineoplásico e assim aprimorar o manejo com a saúde oral destes pacientes, buscando minimizar os danos causados pelo tratamento. Estudos mais abrangentes acerca do tema são necessários para melhor análise e comparação de resultados.

REFERÊNCIAS

- ADOGA, A. A. et al. The epidemiology, treatment, and determinants of outcome of primary head and neck cancers at Jos University Teaching Hospital. **South Asian J. Cancer**, v. 7, n. 3, p. 183-7, 2018.
- ADOGA, A. A. et al. The predictive factors of primary head and neck cancer stage at presentation and survival in a developing nation's tertiary hospital. **SAGE Open Med.**, v. 6, p. 1-7, 2018.
- AHADIAN, H. et al. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 18, n. 3, p. 721-5, 2017.
- ALBUQUERQUE, D. F. et al. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. **Med. Oral Patol. Cir. Bucal.**, v. 15, n. 6, p. 850-4, 2010.
- AMMAJAN, R. et al. Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: a hospital-based study. **J. Cancer Res. Ther.**, v. 9, n. 4, p. 630-7, 2013.
- BELCHER, R. et al. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. **J. Surg. Oncol.**, v. 110, n. 5, p. 551-74, 2014.
- BONAN, P. R. F. et al. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. **Pesq. Odontol. Bras.**, v. 17, n. 2, p. 56-60, 2003.
- CAMPOS VELO, M. M. et al. Gamma radiation increases risk of radiation-related root dental caries. **Oral Oncol.**, v. 71, p. 184-5, 2017.
- CARRINGTON, C. Oral targeted therapy for cancer. **Aust. Prescr.**, v. 38, n. 5, p. 171-6, 2015.
- DYVIA, V. C.; SATHASIVASUBRAMANIAN, S. Estimation of serum and salivary immunoglobulin G and immunoglobulin A in oral pre-cancer: a study in oral submucous fibrosis and oral lichen planus. **J. Nat. Sci. Biol. Med.**, v. 5, n. 1, p. 90-4, 2014.
- FALCÃO, D. P. et al. Sialometry: aspects of clinical interest. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 53, n. 6, p. 525-31, 2013.
- FERNANDES, K. S. et al. Salivary immunoglobulins in individuals with common variable immunodeficiency. **Braz. Dent. J.**, v. 27, n. 6, p. 641-5, 2016.
- GELLER, M. et al. Correlação da IgE e crescimento tumoral: prognóstico e terapias. **Rev. Bras. Med.**, v. 62, n. 11, p. 506-9, 2005.
- GONNELLI, F. A. S. et al. Low-level laser therapy for the prevention of low salivary flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. **Radiol. Bras.**, v. 49, n. 2, p. 86-91, 2016.

GUERRA, R. N. et al. Salivary evaluation of pediatric patients with cancer, before and after antineoplastic treatment. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 41, n. 7, p. 527-32, 2012.

GUPTA, B. et al. Comparison of salivary flow and candidal carriage in patients with oral submucous fibrosis. **J. Oral Maxillofac. Pathol.**, v. 19, n. 2, p. 158-63, 2015.

HELBY, J. et al. IgE and risk of cancer in 37.747 individuals from the general population. **Ann. Oncol.**, v. 26, p. 1784-90, 2015.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf> (acessado em 22 de setembro de 2018).

IQBAL, M. S. et al. Primary concurrent chemoradiation in head and neck cancers with weekly cisplatin chemotherapy: analysis of compliance, toxicity and survival. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 21, n. 2, p. 171-7, 2017.

KELLY, B. T.; GRAYSON, M. H. IgE, what is good for? **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 116, n. 3, p. 183-7, 2016.

KURNATOWSKI, P.; MOQBIL S.; KACZMARCZYK, D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. **Ann. Parasitol.**, v. 60, n. 3, p. 207-13, 2014.

Lakatos EM; Marconi MA. Fundamentos de metodologia científica. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2003

LAL, H. et al. Serum immunoglobulin IgE levels in patients with head and neck cancer. **J. Laryngol. Otol.**, v. 102, n. 5, p. 423-4, 1988.

LANG, J. et al. Comprehensive treatment of squamous cell cancer of head and neck: Chinese expert consensus 2013. **Future Oncol.**, v.10, n. 9, p. 1635-48, 2014.

LARAWAY, D. C. et al. Quality of life in older people with oral cancer. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 50, n. 8, p. 715-20, 2011.

LASISI, T. J. et al. Salivary and serum IgA evaluation of patients with orofacial squamous cell carcinoma. **Int. J. Otol. Head & Neck Surgery**, v. 2, n. 1, p. 42-5, 2013.

LASISI, T. J. et al. Evaluation of serum and salivary IgG in head and neck squamous cells carcinoma. **Br. J. Med. Med. Res.**, v. 3, n. 4, p. 2269-75, 2013.

LIAO, H. C. et al. Allergy symptoms, serum total immunoglobulin E, and risk of head and neck cancer. **Cancer Causes Control**, v. 27, n. 9, p. 1105-15, 2016.

MOSEL, D. D. et al. Oral complications in the treatment of cancer patients. **Oral Dis.**, v. 17, n. 6, p. 550-9, 2011.

NELKE, K. H. et al. Head and neck cancer patients' quality of life. **Adv. Clin. Exp. Med.**, v. 23, n. 6, p. 1019-27, 2014.

NEUCHRIST, C. et al. Distribution of immunoglobulins in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 104, p. 97-100, 1994.

PALMA, L. F. et al. A novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 84, n. 2, p. 227-31, 2018.

PELS, E. Oral mucositis and saliva IgA, IgG and IgM concentration during anti-tumor treatment in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. **Adv. Clin. Exp. Med.**, v. 26, n. 9, p. 1351-8, 2017.

PEZZUTO, F. et al. Update on head and neck cancer: current knowledge on epidemiology, risk factors, molecular features and novel therapies. **Oncology**, v. 89, n. 3, p. 125-36, 2015.

PINNA, R. et al. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. **Ther. Clin. Risk Manag.**, v. 11, p. 171-88, 2015.

QUISPE, R. A. et al. Case-control study of oral disease indexes in individuals with head and neck cancer after antineoplastic therapy. **Einstein**, v. 16, n. 3, p. 1-6, 2018.

SALEH, J. et al. Salivary hypofunction: an update on etiology, diagnosis and therapeutics. **Arch. Oral Biol.**, v. 60, n. 2, p. 242-55, 2014.

SANTOS, P. S. S. et al. The impact of oral health on quality of life in individuals with head and neck cancer after radiotherapy: the importance of dentistry in psychosocial issues. **Acta Odontol. Latinoam.**, v. 30, n. 2, p. 62-7, 2017.

SOUZA, R. M. et al. Níveis sérico e salivar de imunoglobulina A em portadores de câncer da boca e orofaringe. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 1, p. 40-4, 2003.

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.

VIGNESWARAN, N.; WILLIAMS, M. D. Epidemiological trends in head and neck cancer and AIDS in diagnosis. **Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.**, v. 26, n. 2, p. 123-41, 2014.

VIJAYAKUMAR, T. et al. Serum immunoglobulins in patients with carcinoma of the oral cavity, uterine cervix and breast. **Cancer Immunol. Immunother.**, v. 22, n. 1, p. 76-9, 1986.

VINZENZ, K. et al. Serum immunoglobulin levels in patients with head and neck cancer (IgE, IgA, IgM, IgG). **Oncology**, v. 43, n. 5, p. 316-22, 1986.

VISSINK, A. et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck cancer patients: successes and barriers. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 78, n. 4, p. 983-91, 2010.

VLKOVÁ, B. et al. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. **Arch. Oral Biol.**, v. 57, n. 12, p. 1651-6, 2012.

WILBERG, P. et al. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. **J. Pain Symptom Manage.**, v. 48, n. 6, p. 1060-9, 2014.

ANEXO A – FICHA CLÍNICA**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

1. Nome: _____
2. Idade: _____ anos - DN (___/___/___) Sexo () M () F
3. Cor: () Melanoderma () Feoderma () Leucoderma
4. Estado civil: () Solteiro () Casado () Outro
5. Ocupação Profissional: _____
6. Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____
7. Endereço: _____ Telefone para contato: _____
8. Tipo de Neoplasia: Epitelial () Mesenquimal ()
9. Sítio Anatômico da Lesão: _____
10. Metástase: Sim () Não ()
11. Tipo de Tratamento: Cirurgia () Radioterapia () Quimioterapia ()
12. Estadiamento Clínico - TNM: _____
13. Hábitos Nocivos:
Sim () Não () Qual? () Tabagismo () Alcoolismo Há quanto tempo? _____
Ex-Tabagista Sim () Não () Há quanto tempo? _____
Ex-Acoolista Sim () Não () Há quanto tempo? _____
14. Recebeu orientações de Saúde Bucal antes do tratamento? Sim () Não ()
15. Apresentou complicações bucais durante o tratamento? Sim () Não ()

ANEXO B – FICHA PARA REGISTO DA ANÁLISE SALIVAR

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE: _____

TEMPO DE COLETA FSNE (Pré-tratamento): _____

TEMPO DE COLETA FSE(Pré-tratamento): _____

TEMPO DE COLETA FSNE (Trans-tratamento): _____

TEMPO DE COLETA FSE(Trans-tratamento): _____

SIALOMETRIA

Fases da avaliação	Volume de saliva estimulada (mL)	Fluxo salivar (ml/min)	Hipossalivação (presente/ausente)
Pré-tratamento (F1):			
Trans-tratamento (F2):			

SIALOQUÍMICA

Fases da avaliação	IgE
Pré-tratamento (F1):	
Trans-tratamento (F2):	

APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UEPB

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa –
CONEP

PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA/
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Título da Pesquisa: Impacto de fatores clínicos de prognóstico e biomarcadores salivares na qualidade de vida de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço: um estudo prospectivo.

Pesquisador: Maria Betânia Lins Dantas Siqueira

CAAE: 51209515.6.0000.5187

Data da 1ª relatoria: 25/11/2015

Apresentação do Projeto: Trata-se de projeto de pesquisa destinado a elaboração e desenvolvimento da tese de Conclusão do Curso de Doutorado, da Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Estadual da Paraíba, da Doutoranda Maria Betânia Lins Dantas Siqueira, sob a orientação da Professora Dra. Polliana Muniz Alves. Será realizado um estudo de abordagem indutiva, com desenho longitudinal (prospectivo), procedimento comparativo-estatístico e com utilização de técnicas de observação direta extensiva e documentação direta em laboratório (Lakatos; Marconi, 2007). Para este estudo clínico, prospectivo e exploratório, os períodos relacionados ao tratamento antineoplásico (prévio; inicial; intermediário e pós-tratamento) serão considerados como fator de estudo (variáveis dependentes). As variáveis resposta (variáveis independentes) consistirão na qualidade de vida, determinada segundo o questionário da qualidade de vida da universidade de Washington (UW-QoL); na mensuração dos biomarcadores salivares (amilase, ácido úrico, imunoglobulinas e PCR); bem como na quantificação das espécies microbianas (*Candida sp.*, *Streptococcus sp.*; *Staphylococcus sp.*) presentes no biofilme oral.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a qualidade de vida, a mensuração de biomarcadores salivares (antioxidantes, enzimas e imunoglobulinas) e a composição do biofilme oral em pacientes diagnosticados com neoplasias de cabeça e pescoço, nas diferentes etapas do tratamento antineoplásico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Segundo a pesquisadora "Não existe nenhum tipo de risco previsível durante o exame clínico, anamnese, preenchimento do questionário e coleta da saliva. Desse modo, sua participação neste estudo não oferece nenhum tipo de risco para a sua saúde. Além do mais, o tratamento odontológico que você irá receber é semelhante ao que você estaria recebendo se não fizesse parte desta pesquisa. Os pesquisadores responsáveis se comprometem a resguardar todas as informações da pesquisa, não revelando a identidade do voluntário que as originou. Enquanto benefícios: Receber além do diagnóstico de alguma necessidade de tratamento odontológico, antes e durante o tratamento oncológico nos hospitais, a assistência odontológica fornecida pela equipe de odontologia do hospital, em articulação com o pesquisador responsável por esta pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa tem relevância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os termos necessários e obrigatórios encontram-se presentes.

Recomendações: Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“IMPACTO DE FATORES DE PROGNÓSTICO E BIOMARCADORES SALIVARES NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DE CABEÇA E PESCOÇO: UM ESTUDO PROSPECTIVO”**.

No entanto, 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 a instituição em questão.

O objetivo principal deste estudo é saber como o paciente se sente durante a realização do seu tratamento, bem como conhecer os problemas que o tratamento pode causar no seu estado psicológico e conhecer as alterações da saliva que ocorrem no paciente com neoplasia maligna de cabeça e pescoço.

Não haverá nenhum risco previsível que possa prejudicá-lo(a), quando da sua participação nesta pesquisa. A sua participação contribuirá com a comunidade científica quanto ao grau de conhecimento sobre o câncer bucal, induzindo, assim, a uma posterior implantação de programas de prevenção a esta doença.

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, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisadora responsável: Maria Betânia Lins Dantas Siqueira

Telefone para contato: (83) 91990576

Orientadora Responsável: Pollianna Muniz Alves

Telefone para contato: (83) 33153471

Endereço: Universidade Estadual da Paraíba

Curso de Odontologia

Campina Grande-PB

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

(Nome por extenso)