



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA PROGRAMA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVAMENTE MESTRADO ACADÊMICO**

**JEQUE FANSANE MINEZ**

**EFEITO DA RADIOTERAPIA SOBRE FATORES SALIVARES  
RELACIONADOS À CÁRIE DENTÁRIA  
EM INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

**FEIRA DE SANTANA**

**2024**

JEQUE FANSANE MINEZ

**EFEITO DA RADIOTERAPIA SOBRE FATORES SALIVARES  
RELACIONADOS À CÁRIE DENTÁRIA  
EM INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (PPGSC-UEFS), como requisito para aprovação no Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva, com área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ângela Guimarães Martins

FEIRA DE SANTANA

2024

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

M617e

Minez, Jeque Fansane

Efeito da radioterapia sobre fatores salivares relacionados à cárie dentária em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço / Jeque Fansane Minez. — 2024.

52 f.: il.

Orientadora: Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati. Coorientadora: Ângela Guimarães Martins.

Dissertação (mestrado) — Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, 2024.

1. Radioterapia. 2. Saúde bucal. 3. Câncer . 4. Neoplasias — Cabeça. 5. Neoplasias — Pescoço. I. Lima-Arsati, Ynara Bosco de Oliveira, orient. II. Martins, Ângela Guimarães, coorient. III. Universidade Estadual

Daniela Machado Sampaio Costa - Bibliotecária - CRB-5/2077

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus por sua infinita misericórdia, por sempre guiar os meus passos e iluminar o meu longo percurso acadêmico.*

*A minha esposa Noélia Eusébio Fortunato Cofo por me apoiar nas minhas decisões e terme incentivado nesta aventura acadêmica e profissional, mesmo distante esteve sempre presente, pois não seria fácil sem ter o apoio incondicional, amor e confiança.*

*Ao meu filho Jeferson J. F Minez por ter dado sentido a minha existência e por ser minha fonte de força, dedicação, amor e inspiração.*

*A meu pai Fansane Minez, por ser meu exemplo de coragem, força e perseverança.*

*A todos os meus familiares, irmãos, primos, sobrinhos e tios por todo apoio, amor e por compreenderem minhas ausências em vários momentos.*

*A Professora Dra. Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati pela oportunidade, confiança, paciência e por ter aceitado ser a minha orientadora. Uma profissional incrível e comprometida com tudo o que faz, disposta em ajudar, não só na vida profissional como também na vida social, foi uma luz em todos os momentos, sobretudo, quando perdia o foco.*

*Ao Professor Dr. Carlos Alberto Lima da Silva, por toda a atenção desde o meu primeiromomento no Brasil e o acompanhamento durante a minha trajetória.*

*A Prof.<sup>a</sup> Dra. Ângela Guimarães Martins, pela sua orientação e sua contribuição na pesquisa e no acompanhamento na Clínica de Pacientes com Necessidades Especiais.*

*À toda equipe da Clínica do Núcleo de Câncer Oral da UEFS (NUCAO- UEFS) e Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) onde foi realizada a coleta dos dados pela paciência e profissionalismo.*

*Aos colaboradores da Universidade Estadual de Feira de Santana para o Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva: em especial para equipe da secretaria do colegiado PPGSC-DSAU Jorge Pedro Barros e Goreth Pinho, a Assessoria Especial de Relações Institucionais (AERI) da Universidade Estadual de Feira de Santana na pessoa de Francisneide de Jesus Albano, por terem me auxiliado com todo o processo de adaptação no estado da Bahia.*

*Aos professores e colegas do Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva por termos compartilhado vários momentos de muita discussão, troca de experiências e pela contribuição na qualidade de formação ofertada.*

*Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, por todo acolhimento, atenção, paciência e partilha de momentos de aprendizagem, troca de experiências.*

*Quero agradecer a Programa de Formação de Professores de Educação Superior de Países africanos e Grupos de Cooperação Internacional Universidades Brasileiras – ProAfri GCUB pela iniciativa.*

*Por fim, agradecer a CAPES por ter me concedido a bolsa e a possibilidade de realizar o meu sonho através do apoio financeiro e contribuir para o meu aperfeiçoamento científico.*

## RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço é considerado um dos principais problemas de saúde pública em odontologia no mundo. No Brasil, ocupa a sétima posição entre os tipos de cânceres mais frequentes. A radioterapia é uma das modalidades de tratamento para as neoplasias malignas, proporcionando melhora na sobrevida dos pacientes. No entanto, tem-se que o tratamento via radioterapia está associado a diversos efeitos citotóxicos durante e depois do tratamento, que afetam negativamente a saúde bucal, bem-estar geral e a qualidade de vida dos pacientes. Deste modo, compreender o impacto da radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, torna-se um fator preponderante para promover a saúde do paciente e, possivelmente, encontrar alternativas terapêuticas que reduzam os danos ao paciente. Assim, esta dissertação teve como objetivo avaliar os efeitos da radioterapia sobre os fatores salivares relacionados à cárie dentária em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço, em função do número de aplicações de radioterapia a que os pacientes havia sido submetidos. Para tanto, foi realizado um estudo corte transversal, com tamanho amostral de 33 pacientes avaliados durante o tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), sendo 11 pacientes em cada fase do tratamento radioterápico (fase inicial = até 11 sessões, fase intermediário = 12 a 23 sessões, fase final = 24 ou mais sessões). Especificamente, foram analisados os seguintes fatores salivares: fluxo não estimulado, capacidade tampão da saliva não estimulada, atividade da alfa amilase e taxa de secreção de amilase. Foi feita a comparação entre as fases, bem como calculada a correlação das variáveis salivares com a dose de radiação acumulada, considerando o número de sessões a que esses pacientes haviam sido submetidos. Pode-se concluir que, na amostra estudada, dentro do período estudado, não foi encontrada diferença para os parâmetros salivares ao longo do tratamento radioterápico, em função da dose de radiação recebida. Também não houve correlação significativa entre as variáveis salivares estudadas e o número de sessões de radioterapia recebidas pelo paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Radioterapia; Neoplasias de cabeça e pescoço; saliva; Fluxo salivar; Alfa-Amilase salivar; Capacidade tampão.

## ABSTRACT

Head and neck cancer is considered one of the main public health problems in dentistry in the world. In Brazil, they rank seventh among the most common types of cancer. Radiotherapy is used to treat these malignant lesions and has provided an improvement in the survival of patients undergoing this type of treatment. However, radiotherapy treatment is associated with several changes and sequelae of histopathological interest during and after treatment, which negatively affect patients' oral health, general well-being and quality of life. Therefore, understanding the impact of radiotherapy on patients with head and neck cancer becomes a preponderant factor in promoting the patient's health. Thus, this study aimed to evaluate the effects of radiotherapy on salivary factors related to dental caries in patients undergoing treatment for head and neck cancer, depending on the number of radiotherapy applications to which the patients had been subjected. To this end, a cross-sectional study was carried out, with a sample size of 33 patients evaluated during radiotherapy treatment in the head and neck region, at the High Complexity Oncology Unit (UNACON), with 11 patients in each phase of radiotherapy treatment (phase initial = up to 11 sessions, intermediate phase = 12 to 23 sessions, final phase = 24 or more sessions). Specifically, the following salivary factors were analysed: unstimulated flow, buffering capacity of unstimulated saliva, alpha amylase activity and amylase secretion rate. A comparison was made between the phases, as well as the correlation of salivary variables with the accumulated radiation dose was calculated, considering the number of sessions to which these patients had been subjected. It can be concluded that, in the studied sample, within the studied period, no difference was found in salivary parameters throughout the radiotherapy treatment, depending on the radiation dose received. There was also no significant correlation between the salivary variables studied and the number of radiotherapy sessions received by the patient.

**KEYWORDS:** Radiotherapy; Head and neck neoplasms; Saliva; Salivary flow; Salivary Alpha-amylase; Buffer capacity.

## LISTA DE SIGLAS

INCA	Instituto Nacional de Câncer
PPGSC-UEFS	Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana
pH	Potencial Hidrogeniônico
μl	Microlitro
A	Absorbância
G	Grupo
Rxt	Radioterapia
CEP-UEFS	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEFS
DP	Desvio Padrão
CPO-D	Índice de cárie dentária
Pos-Rxt	Pós Radioterapia
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
FORP-USP	Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Gy	Gray; unidade no Sistema Internacional de Unidades de dose de radiação absorvida.
n	Amostra
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
H <sub>2</sub> O	Água
H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	Ácido Fórmico
H <sup>+</sup>	íon hidrogênio
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	íons de ácido carbônico /bicarbonato
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	íons do Ácido fosfórico /diHidrogenofosfato
HPO <sub>4</sub> <sup>-2</sup>	íons do ácido fosfórico/ hidrogenofosfato
OMS	Organização Mundial da Saúde

IMRP	Radioterapia de Intensidade moduladaNUCAO- UEFS Núcleo de Câncer Oral da UEFS
CNVs	Variações do número de cópias do gene
AMY1	Gene – Alpha Amylase 1
p	valor-p; nível de significância
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética;
UNACON	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia; UEFS Universidade Estadual de Feira de Santana
BA	Bahia
g	gramas
AAs	alfa amilase salivar
U/ml	Unidades por mililitros
U/min	Unidades por minutos
r	Coefficiente de correlação
GalG2 $\alpha$ CNP	Cloro-nitrofenil-galactopiranosilmaltosídeo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
2.1. Objetivo Geral.....	11
2.2. Objetivos Específicos .....	11
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
3.1.Efeitos da radioterapia no tratamento de tumores malignos de cabeça e pescoço sobre a saúde oral .....	12
3.2.Fluxo Salivar.....	14
3.3.Capacidade Tampão Salivar .....	16
3.4.Alfa-Amilase Salivar (AAS).....	18
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
4.1.Consideração ética .....	20
4.2.Tipo de estudo .....	20
4.3.Tamanho e seleção da amostra.....	20
4.4.Coleta de saliva não estimulada .....	22
4.4.1.Determinação do fluxo salivar não estimulado (FSNE) .....	22
4.4.2.Determinação da capacidade tampão salivar.....	23
4.4.3.Determinação da atividade da alfa amilase salivar (AAS).....	24
4.5.Análise estatística.....	26
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXO 1- PRONTUÁRIO DA PESQUISA .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO 3 –PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>51</b>

## 1.0. INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é um dos principais problemas de saúde pública em odontologia. Anualmente são diagnosticados aproximadamente 400.000 novos casos no mundo (Fregnani *et al.*, 2016). No Brasil, estimam-se 16.660 e 15.100 novos casos de câncer da tireoide e na cavidade oral para cada ano do triênio 2023-2025, ocupando sétima e oitava posição respectivamente entre os tipos de cânceres mais frequentes (INCA, 2023). O tratamento do câncer em região de cabeça e pescoço, baseado em quimioterapia e radioterapia, pode causar efeitos colaterais imediatos ou tardios na cavidade bucal, que afetam negativamente a saúde bucal, bem-estar geral e a qualidade de vida dos pacientes (Almståhl *et al.*, 2018), especialmente relacionados à produção de saliva.

A radioterapia na região de cabeça e pescoço geralmente envolve as glândulas salivares da área irradiada e, portanto, tem um efeito prejudicial para as glândulas que estão localizadas dentro do seu feixe de radiação. Assim, são relatadas diversas alterações na produção desaliva.

A saliva é um fluido biológico extremamente importante para a manutenção da saúde bucal. Nela estão presentes os íons e sais minerais, proteínas e enzimas e íons, que lhe conferem capacidade de lavagem da saúde bucal, tamponamento de pH, remineralização dos tecidos, lubrificação e proteção da mucosa oral, além de ação antimicrobiana (Dawes e Wong, 2019). Qualquer condição que afete a composição eo volume de saliva pode ter um impacto negativo sobre a região orofaríngea

A hipossalivação é um efeito colateral importante, que está relacionado a diversas manifestações orais nesses pacientes, como a mucosite e a candidíase, além de cárie dentária. Além da alteração no fluxo salivar, estudos relatam alterações dos componentes salivares como íons, enzimas e proteínas.

A alfa-amilase salivar é uma enzima abundante na saliva, caracterizada pelas distintas funções biológicas na cavidade oral. Ela promove a hidrólise do amido na dieta em carboidratos fermentáveis adicionais de baixo peso molecular, permitindo seu metabolismo por microrganismos, com subsequente formação de ácido em estreita proximidade do dente, o que contribui para a desmineralização do dente (Scannapieco *et al.*, 1993). Como sua secreção está sob forte controle neuro-hormonal, ou seja, é liberada mediante estimulação simpática, tem sido proposta como um marcador de estresse induzido por atividade do Sistema Nervoso Simpático (Simoura *et al.*, 2023). Em

acrécimo, foi sugerido que pode estar relacionada à integridade das glândulas salivares (Vedam *et al.*, 2017). Dada a relevância da saliva para a saúde bucal, é crucial então entender como a sua produção e composição podem ser afetadas durante o tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço.

Estudos de efeito tampão, fluxo e dosagem de alfa-amilase são pouco documentados, associando a tempos experimentais extensos e alta variabilidade dos resultados. Assim, o presente estudo se propõe a avaliar algumas alterações salivares que podem ocorrer durante o tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, em função da dose de radiação recebida.

## **2.0. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

- Avaliar os efeitos da radioterapia sobre os fatores salivares relacionados à cárie dentária em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço, em função da dose recebida.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Determinar o fluxo salivar não estimulado em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço;
- Determinar a capacidade tampão da saliva não estimulada em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço;
- Determinar a atividade da alfa amilase em saliva não estimulada de pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço;
- Determinar a taxa de secreção da alfa amilase em saliva não estimulada de pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço;
- Correlacionar os dados de fluxo, capacidade tampão e amilase salivar com a dose de radiação acumulada em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

### 3.0. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. Efeitos da radioterapia no tratamento de tumores malignos de cabeça e pescoço sobre a saúde oral

A radioterapia (Rxt) tem sido amplamente utilizada no tratamento das lesões malignas da cabeça e pescoço, com melhora da sobrevida dos pacientes. Esta forma terapêutica está associada a reações adversas que afetam de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, podendo comprometer inclusive o andamento do tratamento. (Jham *et al.*, 2006).

O tratamento multidisciplinar incluindo a equipe médica, o cirurgião-dentista, o fonoaudiólogo, o nutricionista e o psicólogo, é a melhor alternativa para minimizar ou mesmo prevenir tais complicações (Jham *et al.*, 2006).

Aguiar *et al.* (2009), revisaram as características clínicas e biológicas subjacentes ao desenvolvimento e progressão da cárie de radiação, observaram que Rxt leva a alterações na dentição, saliva, microflora oral e nutrição dos pacientes. Sendo a cárie de radiação é um efeito colateral agressivo da Rxt. Assim os dentistas desempenham um papel importante na prevenção dessa condição por meio de cuidados de saúde bucal abrangentes, durante e após a Rxt.

Revisão sistemática realizada para avaliar o impacto das atuais terapias contra o câncer no aparelho dentário, abrangendo 64 artigos publicados entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2008, revelou que a prevalência geral ponderada de cárie dentária foi de 28,1%. O CPO-D geral para pacientes pós-terapia antineoplásica foi de 9,19 (DP, 7,98; n=457). O índice geral de placa para pacientes pós-terapia antineoplásica foi de 1,38 (DP, 0,25; n=189). Os pacientes pós-Rxt apresentaram os maiores CPO-D (Hong *et al.*, 2010).

Sroussi *et al.* (2017), descreveram algumas das complicações comuns causadas pela radiação de cabeça e pescoço durante e após a terapia do câncer, e discutindo estratégias de manejo baseadas em evidências e experiência clínica. Os autores afirmam que os cuidados bucais devem incluir toda a trajetória da jornada do câncer, desde o diagnóstico até a sobrevivência. Outro sim, as complicações orais agudas podem ser mais facilmente reconhecidas do que problemas comuns em sobreviventes, mas ambas representam um desafio para a equipe de oncologia. Também está claro que o acesso a cuidados de saúde bucal especializados é fundamental para os sobreviventes do CCP, pois

a perda de motilidade e os distúrbios sensoriais podem ser permanentes.

O relato de um caso clínico de cárie de radiação e que investigou os efeitos diretos da Rxt na estrutura dentária, em um paciente masculino, 60 anos de idade, com queixa principalde "fragilidade dentária" e histórico de carcinoma epidermóide em língua há 18 meses mostrou que o protocolo de tratamento aplicado foi quimioterapia (38 sessões), Rxt (38 sessões) e cirurgia. Ao exame físico, dentre as alterações observadas, destacou-se a presença de regiões cervicais dentárias enegrecidas com coroas bastante fragilizadas em todos os dentes remanescentes, características de cárie de radiação.

Bhandari *et al.* (2020), em um estudo sobre as morbidades bucais induzidas por Rxt em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, concluíram que a Rxt na região de cabeça e pescoço para além de aumento na taxa de sobrevivência, podem causar a inevitáveis, numerosas, complicações bucais agudas e crônicas que afetam negativamente a saúde bucal e bem-estar geral nos pacientes, incrementando a taxa de procura por tratamentos odontológicos. Destacando ainda, a importância da compreensão das doenças bucais, sua progressão após a cura do câncer e estratégias para preveni-las.

Gomes-Silva *et al.* (2021) numa análise retrospectiva baseada em dosimetria avaliaram os eventos dentários que afetam os dentes extraídos pós-Rxt na região de cabeça e pescoço e o impacto de três doses diferentes de radiação (<30 Gy, 30-60 Gy e > 60 Gy) na perda dentária. Além disso, foram analisados os resultados pós-Rxt das extrações e a dosimetria média das glândulas parótidas e alterações salivares. Os resultados revelaram que; dos 66 pacientes submetidos à Rxt que foram incluídos na análise, a radiação impactou negativamente na dentição de sobreviventes de câncer de cabeça e pescoço. O estudo mostrou que a cárie de radiação foi o evento adverso odontológico pós-Rxt mais frequente em 67,8%, dos pacientes, sendo a principal causa de extrações dentárias e com quase três vezes maior a razão de chances para o risco de extração dentária pós-Rxt em dentes expostos para além do risco aumentado de cicatrização atrasada e osteorradionecrose.

Por meio de revisão sistemática que descreveu a atuação do cirurgião-dentista frente aos cuidados paliativos em oncologia, que incluiu artigos em português, publicados no período de 2011 a 2021, os autores constataram que o cirurgião-dentista deve acompanhar o paciente oncológico paliativo durante todo o curso da doença, diagnosticando lesões orais relacionadas ao tratamento antineoplásico ou ao câncer com maior antecedência possível, para assim praticar o manejo odontológico necessário e

eficaz, devolvendo ao paciente conforto e autonomia. Embora a necessidade de intervenção odontológica nesses pacientes seja consolidada, associado ao número de cirurgiões-dentistas especialistas em oncologia e o reconhecimento ainda discreto da odontologia hospitalar (Zelik *et al.*, 2022).

### **3.2.Fluxo Salivar**

Vier-Pelisser *et al.* (2005) em um estudo clínico que avaliou as alterações histológicas induzidas por Rxt, constituído por uma amostra de 30 ratos, distribuídas em dois grupos, dos quais 15 animais do grupo teste; foram submetidos a Rxt de cabeça e pescoço, na razão de 2Gy diário, durante seis semanas. E 60 horas depois da Rxt, as glândulas submandibulares foram examinadas. Os resultados mostraram que o esquema radioterápico por seis semanas provocou atrofia acinar, evidenciada pela diminuição da proporção de ácinos.

Varga (2012) ressalta que a saliva humana é composta de 98% de água e os 2% restantes consistem em uma variedade de compostos, orgânicos e inorgânicos, que facilitam a mastigação, a fala e a deglutição, e inicia o processo de digestão de certos tipos de alimentos por várias enzimas. Além disso, protege a mucosa oral e mantém a integridade da superfície dentária e prevenção de cáries dentárias. Deste modo, qualquer condição que afete a composição e o volume de saliva secretada pode ter um impacto negativo sobre a região orofaríngea.

Almstahl *et al.* (2015) analisaram as taxas de secreção salivar, pH e microflora oral ao longo do tempo em indivíduos submetidos à Rxt. A amostra foi composta por 12 indivíduos dentados e 12 controles foram, sendo realizado exame clínico realizado e as taxas de secreção salivar foram determinadas seis meses após Rxt. Três anos após-Rxt, a taxa média de secreção salivar não estimulada aumentou significativamente em comparação com seis meses após-Rxt, passando de 17% no exame de 6 meses para 45% aos 3 anos, mas foi significativamente menor em comparação com o controle. Tanto o pH salivar quanto a capacidade tampão aumentaram a partir dos 6 meses ao exame de 3 anos, no entanto, o pH e capacidade tampão foram significativamente menores no grupo Rxt no exame de 3 anos em comparação com os controles. Houve aumento nas proporções de microrganismos acidúricos e acidogênicos, especialmente para indivíduos com taxa de secreção de 1,0 ml/min. Para indivíduos que recuperaram uma taxa de secreção

estimulada de 1,0 ml/min e uma capacidade tampão normal, houve uma normalização da microflora. Os resultados indicam que recuperar uma taxa de secreção salivar estimulada normal e capacidade tampão são pré-requisitos para recuperar uma flora bucal associada a uma boa saúde bucal.

Pedersen *et al.* (2019) em uma revisão de literatura sobre saliva e suas atividades antimicrobianas que abrangeu o período de 1966 a 2017, realizada com objetivo de compreender como a saliva e seus vários constituintes afetam direta e indiretamente as bactérias orais, manutenção de uma microbiota oral saudável e as associações com simbiose e disbiose. o estudo conclui que a saliva é componente chave na manutenção de uma microbioma oral equilibrada e exerce uma grande variedade de funções que ajudam a promover a saúde bucal. As condições associadas à hipofunção da glândula salivar, depuração oral prejudicada, baixo pH salivar e composição salivar alterada, muitas vezes levam à perturbação da função e composição do microbioma oral, causando disbiose e um risco associado de doença oral.

Os métodos para avaliar as alterações das glândulas salivares induzidas por radiação, incluindo a morfologia da glândula e a taxa de fluxo de saliva aponta que, a avaliação das alterações das glândulas salivares no pós-Rxt de pacientes com câncer de cabeça e pescoço pode ser feita em três aspectos principais: morfologia da glândula, taxa de fluxo de saliva e conteúdo de saliva, incluindo biomarcadores. No entanto, a radiação traz algumas consequências à anatomia e fisiologia da região que está sendo irradiada, devido relação de proximidade entre os cânceres de cabeça e pescoço e as glândulas salivares maiores (Wu, Leung, 2019).

A revisão das consequências da lesão por radiação no tecido da glândula salivar, desenvolvida por Jensen *et al.* (2019) afirma que, as glândulas salivares danificadas pela radiação, pode desenvolver uma resposta caracterizada pela perda de função, seguida do decréscimo da taxa de fluxo salivar.

O estudo realizado na Paraíba, com o objetivo de investigar a condição oral de pacientes submetidos à Rxt de cabeça e pescoço, com uma amostra de cinquenta participantes dividida em grupo 1 (n=25), pacientes que não tinham iniciado o tratamento, e grupo 2 (n= 25) pacientes que completaram o tratamento dentro de 12 meses após a última sessão. Teve como resultados diferenças estatísticas significantes na comparação grupo 1 e 2 em relação ao índice CPO-D (> 64%), índice de higiene oral ou acúmulo de biofilme (>38%), e fluxo salivar não-estimulado. Pacientes submetidos à Rxt de cabeça e

pescoço para o tratamento de câncer apresentam complicações orais mesmo após 12 meses da última sessão de Rxt, sendo a maior parte delas desenvolvidas às custas do comprometimento da função salivar (Alves *et al.*, 2020).

Buzalaf *et al.* (2020) pontuam a saliva como um potencial fluido biológico para avaliar o estado das condições fisiopatológicas do organismo, e interessante para o diagnóstico de doenças bucais ou sistêmicas. Destacando-se dos outros fluidos biológicos, por apresentar inúmeras vantagens como ferramenta diagnóstica, permitindo a detecção precoce, rápida, prática. E além disso, a saliva tem uma composição dinâmica que reflete o estado do organismo e contém muitos componentes também encontrados no sangue. Em comparação com o último, a saliva é coletada de forma simples e não invasiva, o que é preferido pelos pacientes. Ao contrário do que seria de se esperar devido a todas essas vantagens, a saliva ainda não é amplamente utilizada para o diagnóstico de doenças bucais e sistêmicas na prática clínica. Em alguns casos, como na cárie dentária, devido à etiologia multifatorial da doença, modelos de predição multivariados parecem fornecer maior precisão do que biomarcadores isolados.

De Andrade *et al.* (2023) através de uma revisão de literatura, realizada com o objetivo de investigar a relação entre os efeitos da Rxt no fluxo salivar de pacientes irradiados e a incidência da doença cárie, avaliaram artigos publicados no período entre 2015 a 2022. O estudo refere que a Rxt pode afetar as glândulas salivares, resultando em xerostomia que através da diminuição do fluxo salivar, gera maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença cárie. Além disso, destaca-se a alteração da estrutura dentária induzida por radiação, que também torna o dente mais suscetível à cárie. O estudo concluiu que o tratamento radioterápico afeta a função das glândulas salivares, induzindo a mudanças no fluxo salivar, alteração do pH e da microbiota oral. A união desses fatores, conseqüentemente, provoca o desenvolvimento de cárie por radiação.

### **3.3. Capacidade Tampão Salivar**

Na saliva estão presentes proteínas, enzimas e sais minerais que atuam juntos para manutenção da saúde bucal. Os principais sistemas tampão de pH da saliva são o bicarbonato ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ) e fosfato ( $\text{H}_2\text{PO}_4^- \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$ ) uma vez que são importantes na manutenção do pH na cavidade bucal, garantindo a integridade dos dentes e da mucosa bucal.

Alves *et al.* (2016) em uma revisão da literatura sobre as relações entre os

componentes salivares associados à prevenção de cárie, afirmaram que a capacidade tampão da saliva atua para equilibrar as mudanças de pH que podem favorecer a desmineralização da estrutura dentária. No entanto, a característica multifatorial da cárie não deve ser desconsiderada e, portanto, esses fatores não são os únicos associados à formação de lesões cariosas. Com isso, existe uma forte correlação entre a queda de pH e a desmineralização dentária, mostrando que o controle sobre o metabolismo acidogênico da microbiota junto como tamponamento de pH são fatores importantes para a prevenção de cárie.

Um estudo longitudinal realizado com 142 amostras de saliva da glândula parótida de 26 pacientes recrutados para cinco estudos prospectivos de fase 2 ou 3 avaliou toxicidade e eficácia da Rxt de câncer de cabeça e pescoço e a relação entre componentes salivares, alterações da taxa de fluxo e medidas de xerostomia. Taxa de fluxo salivar, subjetiva e objetiva, foram coletadas prospectivamente e as salivas testadas para analitos orgânicos. Comparações estatísticas de alterações de analitos longitudinais e análise para uma relação entre o escore de xerostomia dicotomizada e os analitos da saliva foram realizados. Em 3-6 meses após-Rxt, a saliva estimulada e não estimulada mostraram taxa de fluxo significativamente diminuída, taxa de secreção de proteína total, concentração de fosfato e aumento da concentração de lactoferrina. A saliva estimulada teve elevada taxa de secreção de lactoferrina e beta-2-microglobulina com diminuição das concentrações de cálcio e magnésio na secreção. Após 12 meses, sob condições estimulada e não estimulada, aumentou concentração de lactoferrina e diminuição na concentração de Magnésio e fosfato persistiram e, na saliva estimulada, houve diminuição da concentração de potássio e Magnésio. A taxa de secreção de proteína total não estimulada foi menor na presença de xerostomia de alto grau. Foi evidente a alteração quantitativa, qualitativa na saliva estimulada e não estimulada em 3 a 6 meses após a radiação. Em mais de 12 meses após radiação indicam bom funcionamento da glândula parótida e recuperação da quantidade e qualidade da saliva por ela secretada (Richards *et al.*, 2017).

Li *et al.* (2021) analisaram fatores de risco, preditores de doenças e fatores protetores para cárie relacionada à Rxt no Sul da China, em 138 pacientes recém-diagnosticados com carcinoma de nasofaringe. Dados clínicos dos pacientes sobre Rxt foram coletados, o monitoramento dinâmico foi realizado para avaliar alterações nos valores de pH oral, e uma pesquisa por questionário foi aplicada para coletar hábitos de

vida dos pacientes. Idade, xerostomia, nível de pH oral, tipo de Rxt, hábitos de consumo e dose nas glândulas sublinguais são potenciais preditores de cárie relacionada à radiação. E os valores de pH da saliva oral podem prever a ocorrência de cárie relacionada à Rxt.

### 3.4. Alfa-Amilase Salivar (AAS)

A  $\alpha$ -amilase ( $\alpha$ -1,4-glucan-4-glucanohidrolase, EC 3.2.1.1) é uma enzima presente na saliva humana, que atua sobre o amido e o glicogênio, polissacarídeos provenientes da nossa alimentação, hidrolisando ligações do tipo  $\alpha$ 1,4 (linear). Esta enzima é a mais abundante na saliva e é secretada principalmente pelas glândulas parótidas. Tem sido extensamente estudada não só por sua função digestiva, mas também por sua influência na formação de biofilme dental bacteriano e por ser influenciada por estímulos ao sistema nervoso autônomo simpático.

O estudo de Scannapieco *et al.* (1993) para além da função digestiva, enfatiza outras funções biológicas distintas da alfa-amilase na cavidade oral, como um receptor na película adquirida de esmalte para a adesão bacteriana à superfície do dente, por promover a adesão de bactérias de ligação à amilase à hidroxiapatita, e por fim ligar-se com alta afinidade a um grupo selecionado de estreptococos orais, o que contribui para a depuração (*clearance*) e nutrição bacteriana. Em parte, a amilase ligada às bactérias na placa, bem como a amilase livre na saliva promove a hidrólise do amido na dieta em carboidratos fermentáveis adicionais de baixo peso molecular, favorecendo seu metabolismo por microrganismos, com subsequente formação de ácido em estreita proximidade do dente, o que contribui para a desmineralização do dente. Com tudo, essas atividades biológicas parecem ser dependentes de uma conformação enzimática intacta.

Arhakis *et al.* (2013) estudaram a atividade da alfa-amilase salivar e taxa de fluxo salivarem adultos jovens de 20-39 anos de idade, tanto a saliva em repouso quanto a estimulada sob nenhuma condição estressante de 40 indivíduos foi coletada. Foi observado um aumento estatisticamente significativo na taxa de fluxo, entre repouso e condição estimulada ( $p < 0,001$ ), o que revelou um aumento médio de 1,5 vezes de atividade alfa-amilase salivar na saliva estimulada em comparação com a saliva em repouso, enquanto a taxa de fluxo aumentou 6,3 vezes. Uma associação positiva entre idade e atividade alfa-amilase salivar em adultos jovens de 20 a 39 anos, por fim, observa-

se uma associação negativa do atividade alfa-amilase salivar com a interação entre vazão e idade. Concluindo, tanto a taxa de fluxo quanto a idade influenciam na atividade alfa-amilase salivar.

Na revisão de literaturas de De Felice *et al.* (2014), com abordagens gerais de gerenciamento atuais e as toxicidades de radiação a longo prazo, afirmam que o risco de toxicidades induzidas por radiação é significativo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, considerando a proximidade anatômica de várias estruturas. A radiação ionizante produz danos nos tecidos normais localizados no campo de tratamento. Acrescentam ainda que, os grânulos de secreção das células serosas são ricos em enzimas proteolíticas, característica essa que pode justificar a alta radiosensibilidade das glândulas parótidas, em comparação com a relativa radiorresistência das outras glândulas salivares.

Vedam *et al.* (2017) avaliaram a amilase salivar em dez pacientes histologicamente comprovados de câncer bucal submetidos à Rxt, a saliva estimulada foi coletada em três estágios da Rxt (0, 3 e 6 semanas). A amilase salivar foi estimada usando o método de *Henry Chiamori* e a comparação foi feita com controles pareados por idade e sexo apropriados. Os níveis de amilase salivar mostraram diminuição significativa em indivíduos saudáveis quando comparados a pacientes com câncer oral. Concluindo, a tendência de mudanças nos níveis de amilase salivar pode ser usada como um marcador substituto da função da glândula salivar em pacientes com câncer bucal submetidos à Rxt como tratamento primário.

Revisão narrativa da De Felice *et al.* (2017) que relata os efeitos na atividade da amilase salivar após a exposição à radiação das glândulas salivares, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, cita que na fase aguda do dano por radiação, a secreção de amilase é rapidamente afetada poucas horas após a radiação, esse fenômeno atinge seu pico em 12 a 36 horas e parece ser uma consequência direta do comprometimento das células acinares. Tardiamente, a produção de amilase se deteriora, devido a células acinares recém-formadas que são incapazes de funcionar adequadamente.

## **4.0.MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1.Consideração ética**

A presente pesquisa faz parte de um projeto de pesquisa, conduzido pelo Núcleo de Câncer Oral da UEFS (NUCAO), com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, sob parecer 2.190.651, CAAE nº 68689017.6.0000.0053. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e, em seguida, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com todas as informações referentes à pesquisa.

### **4.2.Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo corte transversal, realizado com pacientes sob tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, organizados em função da fase em que se encontravam do tratamento radioterápico (inicial, intermediária ou final).

### **4.3.Tamanho e seleção da amostra**

O presente estudo foi realizado em uma unidade de referência para o atendimento oncológico e odontológico de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço em Feira de Santana, o UNACON (Unidade de Alta Complexidade em Oncologia).

Considerando que, em média, são prescritas 35 sessões da radioterapia para pacientes nessa condição, e que o objetivo do trabalho era correlacionar alterações salivares com adose de radiação recebida, procurou-se selecionar um número mínimo de participantes em cada uma das etapas do tratamento radioterápico. Como etapas, considerou-se até 11 sessões como a fase inicial do tratamento; de 12 a 23 sessões como a fase intermediária do tratamento e de 24 a 35 sessões a fase final do tratamento radioterápico.

O cálculo do tamanho amostral foi determinado com base na fórmula para correlações lineares para Pearson ou Spearman:

$$n = 4 + \left( \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})}{0,5 \cdot \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2$$

Para isso, considerou-se  $r = 0,8$ ;  $Z_{\alpha/2} = 1,95$ ;  $Z_{\beta} = 0,84$ ; assim:

$$n = 4 + \left( \frac{(1,96 + 0,84)}{0,5 \cdot \ln\left(\frac{1 + 0,8}{1 - 0,8}\right)} \right)^2 = \mathbf{10,49}$$

Por isso as coletas foram realizadas até que obtivesse um número mínimo de 11 participantes em cada etapa (início, intermediária ou final) do tratamento radioterápico.

Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, diagnosticados com CCP, que recebiam radioterapia, em bom estado geral de saúde e que concordaram com a participação no estudo.

Foram excluídos pacientes que concordaram com a participação no estudo, porém que não possuíam quantidade saliva suficiente para as análises, ou que se sentiram desconfortáveis durante a coleta das amostras.

Vale salientar que, além das orientações sobre higiene oral e cuidados para prevenção de cárie, doença periodontal, candidíase e mucosite oral (Figura 1), foram realizados acompanhamentos de acordo com a necessidade de cada indivíduo durante a radioterapia. Quando necessário, foram prescritos fármacos antifúngicos para tratamento de candidíase oral, uso de chá de camomila gelado para alívio da sintomatologia de mucosite oral e encaminhamento de pacientes para receberem tratamento de fotobiomodulação (LASER) na Clínica Odontológica da UEFS, realizada pelo NUCAO-UEFS.

Figura 1: Realização de palestras educativas sobre a prevenção das manifestações orais para pacientes sob tratamento radioterápico no UNACON.



Fonte: Próprio autor

#### 4.4. Coleta de saliva não estimulada

As coletas de saliva ocorreram no período da manhã, até as onze horas e trinta minutos, para minimizar a variabilidade decorrente do ciclo circadiano no fluxo salivar. Os pacientes foram instruídos a enxaguar com água potável por 30 segundos, para reduzir acúmulo de matéria orgânica. E em sala com iluminação, ventilação e temperatura adequadas, foram orientados a sentar-se confortavelmente, com a cabeça levemente baixa, foram orientados a acumular saliva no assoalho da boca e cuspir em um tubo plástico (tipo Falcon) de 50 ml, pré-pesado por exatamente 5 minutos. Logo após a coleta, o tubo foi identificado e armazenado em um recipiente contendo gelo e transportado para Laboratório de Biologia Oral da UEFS (LABOR) (Figura 2).

Figura 2: Processo de coleta da saliva



Fonte: Próprio autor

##### 4.4.1. Determinação do fluxo salivar não estimulado (FSNE)

Para calcular o volume de saliva expelido ou fluxo salivar, os tubos contendo saliva foram pesados novamente em balança de precisão, tendo sido descontado o peso do recipiente vazio pré-pesado do peso do recipiente contendo a saliva, e o valor dividido pelo tempo de coleta (5 minutos). Os valores obtidos, em g/min, foram convertidos para ml/min, sendo considerada a densidade da saliva igual a 1 g/ml.

Em seguida, as amostras de saliva foram adicionadas a microtubos para centrifuga (tipo Eppendorf) para serem centrifugadas (3000 x g por 5 min). Então o sobrenadante foi coletado e inserido em microtubos para centrifuga devidamente rotulados, tendo sido congelados (-20°C) até o dia das análises bioquímicas (Figura 3).

Figura 3: Processamento das amostras para congelamento.



Fonte: Próprio autor

#### 4.4.2. *Determinação da capacidade tampão salivar*

Em um recipiente plástico, foi misturado 100  $\mu$ l de saliva e 300  $\mu$ l de HCl 5mM e, novamente, levado ao agitador de soluções tipo vórtex por 10 segundos. Após isso, deixou-se as amostras abertas por 5 minutos em repouso. Para determinar o pH, foi utilizado o Papel Indicador de pH 3,8 - 5,8 Macherey-Nagel (Figura 4), cortado em pedaços de cerca de 1 cm, tendo sido mergulhado na solução e comparada a cor do papel com a escala presente na embalagem. As análises foram feitas em duplicata.

Figura 4: Papel Indicador de pH utilizado na determinação da capacidade tampão das amostras de saliva.



Fonte: Próprio autor

Figura 5: Preparo da solução do ácido e a determinação da capacidade tampão salivar



Fonte: Próprio autor

#### 4.4.3. Determinação da atividade da alfa amilase salivar (AAS)

Foi utilizado o método cinético, descrito por Morishita et al. (2000), com reagente contendo 2-Cloro-4nitrofenil-galactopiranosilmaltosídeo (GalG2 $\alpha$ CNP). O Gal-G2- $\alpha$ -CNP que é hidrolisado pela  $\alpha$ -amilase da amostra é o substrato responsável pela reação e formação do cromógeno 2-cloro-4-nitrofenol (CNP). A liberação do CNP do substrato está diretamente relacionada com a atividade da  $\alpha$ - Amilase na amostra.

Figura 6: Descongelamento das amostras para análise de Alfa-Amilase salivar e o reagente



Fonte: Próprio autor

No dia da análise, as amostras foram descongeladas, agitadas e o sobrenadante utilizado foi diluído em 200x em solução tampão de fosfato 0,1M, pH = 7,0, da seguinte forma (Figura 7):

- Primeira diluição: 90 $\mu$ L de solução tampão + 10 $\mu$ L de saliva;
- Segunda diluição: 190 $\mu$ L de solução tampão + 10 $\mu$ L da saliva da primeira diluição.

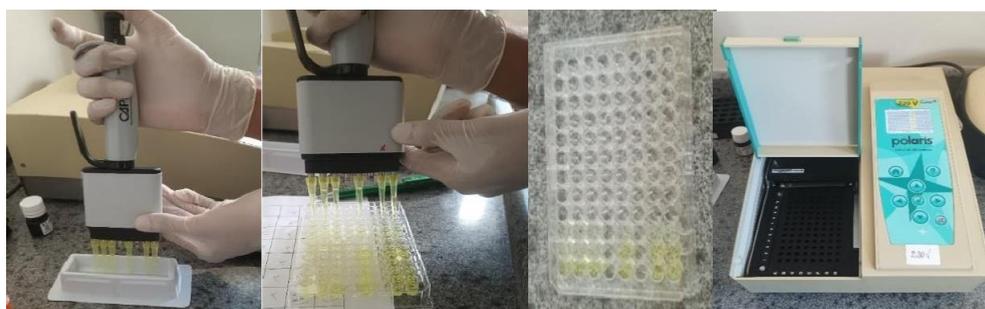
Figura 7: Solução tampão fosfato 0,1M pH = 7,0 e as diluições das amostras de saliva



Fonte: Próprio autor

Em cada poço da microplaca foram adicionados 10  $\mu\text{L}$  de saliva diluída e 250  $\mu\text{L}$  do reagente; foi feita homogeneização com a própria pipeta, com o cuidado de não produzir bolhas. A leitura da absorbância inicial ( $A_0$ ) foi feita 1 minuto após a homogeneização. Novas leituras foram realizadas a cada 60 segundos, por 3 minutos ( $A_1$ ,  $A_2$  e  $A_3$ )

Figura 8: Preparação da saliva diluída para a leitura da atividade da alfa amilase



Fonte: Próprio autor

A análise de cada amostra de saliva foi feita em triplicata. O valor de  $\Delta A/\text{min}$  foi então utilizado para calcular a atividade de AAs na amostra segundo o seguinte cálculo:

$$\Delta A/\text{min} = [(A_1 - A_0) + (A_2 - A_1) + (A_3 - A_2)] / 3$$

A concentração de alfa-amilase (Unidades/L) em cada amostra de saliva foi calculada de acordo com a fórmula a seguir (Granger et al., 2007):  $(\Delta \text{Abs} \cdot \text{TV} \cdot \text{DF}) / (\text{MMA} \cdot \text{SV} \cdot \text{LP})$ , sendo considerados:

- $\Delta \text{Abs} = \Delta A/\text{min}$
- $\text{TV} = \text{Volume total do ensaio em mL (0,26mL)}$

- DF = Fator de diluição (200)
- MMA = Atividade Micro Molar de 2cloro-p-nitrofenol
- SV = Volume da amostra (0,10mL)
- LP = Percurso óptico (1 por padrão)

Obedecendo à fórmula anterior, os valores obtidos de absorbância ( $\Delta Abs$ ) foram multiplicados por 308, para se chegar ao valor de atividade de alfa amilase salivar (U/ml).

Figura 9: Leitura da atividade da alfa amilase salivar



Fonte: Próprio autor

#### 4.5. Análise estatística

Após a coleta, os dados foram organizados em um banco de dados criado no programa Excel e analisados com ajuda do programa BioEstat 5.0. Os dados foram avaliados por meio de testes estatísticos. Foram determinadas as medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, primeiro e terceiro quartis) para as variáveis quantitativas. Para as variáveis qualitativas, foram determinadas as frequências absoluta e relativa. Em seguida, foi verificado se havia distribuição normal dos dados, para cada uma das variáveis, utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Foi calculado o coeficiente de correlação linear de Spearman entre as variáveis salivares e o número de aplicações de radioterapia recebida (ou número de sessões). Foi considerado o valor de 5% como sendo estatisticamente significativo.

## 5.0.RESULTADOS

As tabelas 1, 2 e 3 demonstram dados sobre a caracterização da amostra de pacientes, em relação à idade, sexo, localização do tumor, comorbidades, uso de fármacos e radioterapia.

Tabela 1 – Caracterização da amostra de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em função da fase do tratamento radioterápico (fase RXT: inicial, intermediária ou final) durante o estudo, quanto à idade e sexo.

Fase RXT	Idade (média ± DP)	sexo	
		masculino	feminino
<b>Inicial (n = 11)</b>	61,0 ± 6,8	10 (91%)	1 (9%)
<b>Intermediária (n = 11)</b>	63,7 ± 8,7	11 (100%)	0 (0%)
<b>Final (n = 11)</b>	64,0 ± 11,4	9 (82%)	2 (18%)

Fonte: Próprio autor

Tabela 2 - Caracterização da amostra de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em função da fase do tratamento radioterápico (inicial, intermediária ou final) durante o estudo, quanto à localização do tumor.

Fase RXT	língua	orofaringe	faringe	laringe	mandíbula
<b>Inicial</b>	4 (44,4%)	2 (22,2%)	0 (0%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
<b>Intermediária</b>	1 (12,5%)	2 (25%)	2 (25%)	3 (37,5%)	0 (0%)
<b>Final</b>	2 (22,2%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0 (0%)

Fonte: Próprio autor

Tabela 3 - Caracterização da amostra de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em função da fase do tratamento radioterápico (inicial, intermediária ou final) durante o estudo, quanto à presença de comorbidades, uso de fármacos e recebimento de tratamento quimioterápico associado à radioterapia.

Fase RXT	Comorbidades		uso de fármacos		quimioterapia	
	sim	Não	sim	não	sim	não
<b>Inicial</b>	4 (57,1%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
<b>Intermediária</b>	5 (71,4%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)
<b>Final</b>	3 (37,5%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)

Fonte: Próprio autor

Pode ser verificado que nos três grupos experimentais, organizados em função da fase do tratamento radioterápico (fase RXT: inicial, intermediária ou final), os pacientes eram em média idosos (acima de 60 anos), predominantemente do sexo masculino, com lesões predominando na língua, laringe e orofaringe. A maioria dos pacientes estava recebendo tratamento quimioterápico simultaneamente ao radioterápico, e nos grupos que estavam nas fases Inicial e Intermediária da radioterapia, a maioria dos pacientes possuía comorbidades (especial, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito), utilizando medicamentos para o controle das mesmas.

A tabela 4 apresenta dados a respeito das características salivares (fluxo, capacidade tampão, atividade e taxa de secreção amilase salivar) dos pacientes nos três grupos experimentais, organizados em função da fase do tratamento radioterápico (fase RXT: inicial, intermediária ou final).

Tabela 4 - Valores de tendência central (mediana) e dispersão [quartil 1 – quartil 3] de fluxo salivar não estimulado (FSNE), capacidade tampão e atividade de alfa amilase salivar (AAS) obtidos da amostra de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, em função da fase do tratamento radioterápico (inicial, intermediária ou final) durante o estudo.

<b>Fase RXT</b>	<b>FSNE (ml/min)</b>	<b>Capacidade tampão</b>	<b>AAS (U/ml)</b>	<b>Taxa AAS (U/min)</b>
<b>Inicial</b>	0,33 [0,20 – 0,59]	5,13 [4,94 – 5,33]	15,50 [9,68 – 35,73]	55,09 [29,60 – 68,39]
<b>Intermediária</b>	0,48 [0,35 – 0,87]	5,20 [4,93 – 5,50]	30,24 [17,83 – 42,14]	55,45 [21,76 – 102,72]
<b>Final</b>	0,36 [0,14 – 0,47]	4,9 [4,6 – 5,5]	8,32 [1,85 – 31,8]	22,42 [17,22 – 132,93]
<b>p (teste de Kruskal- Wallis)</b>	0,0911	0,8210	0,1353	0,8294

Fonte: Próprio autor

De acordo com a tabela 4, a mediana dos valores de fluxo salivar não estimulado e capacidade tampão foi dentro da normalidade (0,3 mL/ min e 4,5, respectivamente). Não houve diferença entre os grupos quanto aos aspectos salivares avaliados.

A tabela 5 apresenta os resultados do cálculo do coeficiente de correlação linear de Spearman (rs) entre as variáveis salivares e o número de sessões de radioterapia aos quais os participantes haviam sido submetidos.

Tabela 5 – Análise de correlação entre variáveis salivares e número de sessões de radioterapia.

	<b>FSNE</b>	<b>Capacidade Tampão</b>	<b>AAS</b>	<b>Taxa AAS</b>
<b>Coeficiente de Spearman (rs)</b>	-0,1711	-0,0341	-0,0371	0,0015
<b>p</b>	0,3935	0,8658	0,8541	0,994

Fonte: Próprio autor

De acordo com a tabela acima, não houve correlação significativa ( $p > 0,05$ ) entre as variáveis salivares analisadas e o número de sessões de radioterapia (ou seja, a dose de radiação) aos quais os participantes haviam sido submetidos.

## 6.0.DISCUSSÃO

Considerando que a prevalência e a intensidade das complicações orais causadas pelo tratamento radioterápico dependem da dose aplicada e do campo de incidência da radiação (Antunes *et al.*, 2004; Schulz *et al.*, 2021), o presente estudo se propôs a acompanhar as possíveis alterações salivares em pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante o tratamento radioterápico.

Para isso foi adotado um modelo de estudo transversal, onde diferentes pacientes, em diferentes fases do tratamento radioterápico, foram avaliados. Assim, já se poderia esperar uma grande variabilidade entre os resultados, que teria sido minimizada se os mesmos pacientes tivessem sido acompanhados ao longo do tratamento radioterápico, em todas as fases, em um estudo do tipo longitudinal.

Quanto às características da amostra, a maioria foi de homens acima de 60 anos, o que corrobora com dados da literatura de que a prevalência de câncer de cabeça e pescoço tende a ser maior em homens, e está associada ao tabagismo e ao consumo excessivo de álcool ao longo da vida. Relata-se que, no Brasil, o câncer de boca é o quinto mais comum entre os homens e o décimo terceiro entre as mulheres, com uma estimativa de 10,30 novos casos para cada 100 mil habitantes nos homens e 3,83 casos para cada 100 mil habitantes nas mulheres para cada ano do triênio 2023-2025 (Brasil, 2023).

Há que se destacar a grande dificuldade em controlar todas as variáveis inerentes aos pacientes que poderiam ter influenciado diretamente nossos resultados, como o uso de medicamentos que alteram fluxo salivar, a presença de dor, a dificuldade de alimentação e consequentemente de hidratação, dentre outros fatores. A maior parte dos voluntários da amostra utilizava fármacos, tanto como parte do tratamento antineoplásico (além da quimioterapia, medicamentos para controle da dor, visto que a lesão geralmente causa bastante desconforto) quanto para comorbidades pré-existentes. Vale lembrar que nossa amostra foi composta predominantemente de idosos, tendo como principais comorbidades a hipertensão arterial e o diabetes melito, e, portanto, fazendo uso de fármacos para tratar tais enfermidades. Assim, há de se considerar que os resultados obtidos nas análises salivares certamente foram influenciados pelo uso de fármacos. Porém, é uma limitação inerente à população de estudo (Guimarães *et al.*, 2023).

Os dados deste estudo demonstraram que não houve diferenças entre os valores de fluxo salivar não estimulado, capacidade tampão, atividade de alfa amilase e taxa de

secreção de amilase entre pacientes que estão nas fases inicial, intermediária ou final do tratamento radioterápico. E que não houve correlação forte ou significativa entre as variáveis salivares analisadas e o número de sessões de radioterapia aos quais os participantes haviam sido submetidos (ou seja, a dose de radiação recebida).

Eram esperadas alterações em todas as variáveis salivares ao longo do tratamento, pois a radioterapia para o tratamento de tumores malignos na região orofaríngea geralmente envolve as glândulas salivares maiores da área irradiada e, portanto, tem um efeito prejudicial para as glândulas que estão localizadas dentro do seu feixe de radiação, podendo causar danos teciduais irreversíveis em algumas situações (Vissink *et al.*, 2010; Wu, Leung, 2019). A extensão do dano aos ácinos serosos e mucosos nas glândulas salivares, entretanto, depende principalmente de sua sensibilidade à radiação, da dose aplicada e da incidência dos feixes (Rothwell, 1987; Sarala *et al.*, 2019).

A revisão das consequências da lesão por radiação no tecido da glândula salivar, desenvolvida por Jensen *et al.* (2019) afirma que, as glândulas salivares danificadas pela radiação, pode desenvolver uma resposta caracterizada pela perda de função, seguida do decréscimo da taxa de fluxo salivar. A variação na localização e o estágio das lesões de câncer, uso da quimioterapia associado ao tratamento radioterápico, e as comorbidades e o uso de fármacos são entre alguns elementos citados pela literatura como fatores que também podem influenciar nas variáveis salivares.

Em acréscimo, espera-se que quarenta por cento dos pacientes com CCP que recebem radioterapia experimentarão xerostomia moderada ou grave ('síndrome da boca seca'), resultante da hipossalivação, levando a alterações na fala e paladar, dificuldades de mastigação e deglutição e aumento do risco de desenvolver infecções orais e cáries dentárias (Vergeer *et al.*, 2009; Vissink *et al.*, 2010). É importante notar que hipossalivação e xerostomia são fenômenos distintos, sendo o primeiro causado pela baixa produção de saliva pelas glândulas salivares, determinada objetivamente, e o segundo uma sensação, sendo um fenômeno subjetivo. Nem sempre estão acompanhados um do outro. No presente estudo não foi feita a avaliação de xerostomia.

Quanto ao fluxo salivar, os valores médios em todas as etapas no presente estudo estão dentro da normalidade (acima de 0,25 ml/ min). Foi verificado um leve aumento (não significativo) do fluxo salivar não estimulado nas sessões intermediárias do tratamento (da 12<sup>a</sup> a 23<sup>a</sup> sessão), com redução nas sessões finais. Embora não esperado,

esse leve aumento de fluxo salivar pode estar relacionado ao aparecimento de lesões de mucosite oral, comuns nessa fase. Essas lesões causam bastante dor.

Como as glândulas salivares principais são as que mais contribuem para o fluxo salivar, os fatores locais ou sistêmicos que influenciam essas glândulas podem interromper a produção de saliva, resultando em manifestações orais clinicamente significativas (Khoury *et al.*, 2023). Como relatado por Lin *et al.* (2022) em seu estudo de coorte prospectivo e multicêntrico, a dose média de Rxt nas glândulas parótidas foi associada à alteração no fluxo salivar pós-RXT. Foi observado fluxo diminuído para 37% do nível pré-RXT aos 6 meses com recuperação parcial para 59% do nível pré-RXT aos 18 meses). Onde chegaram à conclusão que o fluxo salivar diminui como resultado da RXT, mas demonstra recuperação parcial durante o acompanhamento.

Além disso, é comum verificar que, ao longo do tratamento radioterápico, os pacientes costumam apresentar diversos efeitos colaterais que prejudicam sua qualidade de vida, como perda de apetite, desânimo e constipação. Sabe-se que a atividade de alfa amilase salivar é um biomarcador sensível para alterações no corpo relacionadas ao estresse, visto que refletem a atividade do sistema nervoso autônomo simpático sob condições que geram estresse físico e psicológico (Vineetha *et al.*, 2014). Estudos futuros devem se preocupar em registrar minuciosamente a presença e o grau de mucosite oral, a fim de considerar sua influência nos resultados obtidos quanto aos aspectos salivares.

É necessário relatar que houve dificuldade na seleção de participantes nas sessões finais de tratamento, visto que em alguns casos eles não produziam quantidade de saliva suficiente para as análises. Quando o tubo era devolvido vazio, ou quase, o participante era excluído da amostra. Assim, nesse aspecto, consideramos que houve viés nos resultados de fluxo salivar não estimulado, visto que ao excluir valores de fluxo nulos ou muito baixos, a média pode ter sido superestimada.

Quanto à capacidade tampão salivar, esperava-se uma redução ao longo do tratamento radioterápico (Pow *et al.*, 2016; Muller *et al.*, 2019). Entretanto, no presente estudo, não foi verificada alteração, tendo estado em todos os grupos/ etapas dentro dos limites desejáveis (acima de 4,5). Destaca-se que, no presente estudo, o instrumento de medição foi uma fita colorimétrica, que tinha sua cor alterada em função do pH final da solução. Para determinar o pH, sua cor era comparada a uma escala de cores, constante em sua embalagem. Esse método tem suas limitações. Ao contrário do método que utiliza

um eletrodo, resultando em valores com precisão de uma ou duas casas decimais (0,1 e 0,01), o método da fita resulta em valores categorizados (especificamente: 4,5; 4,9; 5,2; 5,5). Assim, na prática, os resultados de mediana obtidos nas fases inicial e do meio tecnicamente têm a mesma cor. Embora menos preciso, e sujeito a uma avaliação subjetiva de cor, foi a única maneira de realizar a determinação da capacidade tampão, pois nos permitiu utilizar apenas 200 microlitros de saliva. Para se utilizar o eletrodo, seria necessário no mínimo 2 mililitros (2.000 microlitros, ou seja, um volume 10 vezes maior) de saliva, para a análise em duplicata. Considerando nosso tempo de coleta de 5 minutos (pequeno, com o objetivo de causar mínimo desconforto aos pacientes), e o parâmetro de 0,25 ml/min considerado no planejamento deste estudo (em média seriam coletados 1,25 ml de saliva por paciente), não seria viável utilizar o método do eletrodo.

Os resultados de atividade de alfa amilase salivar indicam não haver alterações significativas ao longo do tratamento radioterápico, além de grande variabilidade entre os pacientes. Shivashankara et al. (2023) relataram uma queda nos níveis de amilase após o 22º dia de radioterapia. Em nosso estudo foi utilizada a 24ª sessão como ponto de divisão entre a fase do meio e a final da radioterapia; e também foi verificada uma diminuição destes valores, mesmo não tendo havido diminuição nos parâmetros de fluxo e capacidade tampão.

Nossos dados estão conflitantes com a literatura, onde relata-se que a radioterapia na região de cabeça e pescoço altera a atividade de AAS. Essa alteração depende especialmente da dose de radiação, e portanto do número de aplicações que o paciente recebeu. Relata-se um aumento na atividade de AAS logo após uma sessão de RXT (Jayachander *et al.*, 2018; Shivashankara *et al.*, 2023, entretanto ao longo do tratamento radioterápico existe uma redução de sua atividade (Pontes *et al.*, 2004; CHITRA e DEVI, 2008; Ramya *et al.*, 2015; Vedam *et al.*, 2016; Louzeiro *et al.* 2020; Ventura *et al.*, 2022; Shivashankara *et al.*, 2023; Sarala *et al.*, 2019). Esta redução provavelmente é causada pela redução no número de células acinares nas parótidas, principais produtoras da amilase. Também relata-se que ao final da RXT, existe aumento da atividade de AAS (Vedam *et al.*, 2017), o que os autores acreditam ter sido causado pela degeneração das células acinares e extravasamento de seu conteúdo.

Ao se considerar o efeito do CCP sobre os níveis de AAS, há autores que relatam que pacientes com CCP têm amilase mais alta do que os saudáveis (Vedam *et al.*, 2017; Ventura *et al.*, 2022). Porém outros trabalhos relatam não haver diferença entre pacientes

com CCP e saudáveis quanto à atividade de AAS (Pontes *et al.*, 2004; Ramya *et al.*, 2015).

Considerando os resultados divergentes na literatura, e a dificuldade de controle de variáveis, trabalhos complementares são essenciais para melhor compreensão dos efeitos da radioterapia em região de cabeça e pescoço sobre a produção de saliva, que pode afetar diretamente a saúde dos pacientes.

## **7.0.CONCLUSÃO**

Pode-se concluir que, na amostra estudada, dentro do período estudado, não foi encontrada diferença para os parâmetros salivares ao longo do tratamento radioterápico, em função da dose de radiação recebida. Também não houve correlação significativa entre as variáveis salivares estudadas e o número de sessões de radioterapia recebidas pelo paciente.

## 8.0.REFERÊNCIAS

1. AGUIAR G.P.; JHAM B.C.; MAGALHÃES C.S.; SENSI L.G; FREIRE A.R. **Uma Revisão do Biológico e Clínico/Aspectos da Cárie de Radiação.** J Contemp Dent Pract 2009 Julho; (10)4:083-089.
2. ALMSTÅHL A.; WIKSTRÖM M.; FAGERBERG-MOHLIN B. (2015) **Microflora in oral ecosystems and salivary secretion rates—A 3-year follow-up after radiation therapy to the head and neck region.** Arch Oral Biol 60:1187–1195. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.04.004>
3. ALVES K.T.; SEVERI L.S.P. **Componentes salivares associados à prevenção da cárie dental-Revisão de literatura.** São Paulo 2016; 28(1): 37-42, jan-abr.
4. ALVES Y.B.; SILVA P.C.H.; CARVALHO G.C.; CALDAS J.P.M.; VELOSO H.H.P. **Impact of radiotherapy to the head and neck region on the oral condition.** Research, Society and Development. (2020). 9(10).
5. ANTUNES R.C.P.; RIBEIRO A.P.V.; MENDES-FILHO G. **Abordagem multidisciplinar preventiva das complicações orais da radioterapia e quimioterapia.** Prática Hospitalar. 2004; 6 (33).
6. ARHAKIS A.; KARAGIANNIS V.; KALFAS S. **“Salivary alpha-amylase activity and salivary flow rate in**
7. BHANDARI S.; SONI B.W.; BAHL A.; E GHOSHAL S. **Radiotherapy-induced oral morbidities in head and neck cancer patients.** Special Care in Dentistry. (2020). 40(3), 238- 250.
8. BUZALAF M.A.R.; ORTIZ A. D. C.; CARVALHO T.S.; FIDELES S.O.M.; ARAÚJO T.T.; MORAES S.M.; BUZALAF N.R.; E REIS F.N. **Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers?,** (2020). Expert Review of Molecular Diagnostics, DOI: 10.1080/14737159.2020.1743686.
9. DAWES C.; WONG D.T.W. **Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health.** J Dent Res. 2019 Feb;98(2):133-141. doi: 10.1177/0022034518816961. PMID: 30782091; PMCID: PMC6900436.
10. DE ANDRADE D.B.; DE BRITO E.V.O.; DE MATOS J.V.; BARBOSA J.V.M.; GONÇALVES K.I.N. CHAVES M.B.C.R.; DO PRADO V.F.F.; JÚNIOR F.B.P.; DE SANTANA K.R.; PAZ ESL. **Efeitos da radioterapia no fluxo salivar e suas implicações no desenvolvimento da doença cárie.** Brazilian Journal of Implantology

and Health Sciences Volume 5, Issue 3.(2023), Page 351-369.

11. DE FELICE F.; DE VINCENTIIS M.; VALENTINI V.; MUSIO D.; MEZI S. LO MELE L.; TERENCEZIV.; D'AGUANNO V.; CASSONI A.; DI BRINO M. **Follow-up program in head and neck cancer.** Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017, 113, 151–155.
12. DE FELICE F.; POLIMENI A.; VALENTINI V.; BRUGNOLETTI O.; CASSONI A.; GRECO A.; DE VINCENTIIS M.; & TOMBOLINI V.; (2018). **Radiotherapy Controversies and Prospective in Head and Neck Cancer: A Literature-Based Critical Review.** Neoplasia, 20(3), 227-232.
13. DOBROŚ K.; HAJTOBRYK J.; WRÓBLEWSKA M.; & ZARZECKA J. **Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region.** Contemp.Oncol. 20, 287–290 (2016).
14. DOMINGOS P. A. S.; PASSALACQUA M. L. C.; DE OLIVEIRA A. L.; BOTTA M. **Câncer Bucal: Um Problema De Saúde Pública.** Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2014;26(1): 46-52, jan-abr.
15. DONATO E.S.; RODRIGUES P.F.; AZEVEDO L.F.; FRIGO L.; NICOLAU M. JERONIMO S. **Cárie deradiação: efeitos da radioterapia na estrutura dentária.** Rev Cubana Estomatol. 2019;56(1):86-92.
16. FREGNANI E.R.; PARAHYBA C.J.; MORAES F.Y.; RAMOS P.A.M.; HADDAD C.M.K.; SILVA J.L.F. **Radiation dose distribution in the teeth, maxilla, and mandible of patients with oropharyngeal and nasopharyngeal tumors who were treated with intensity-modulated radiotherapy.** Wiley Online Library. v.38, n.11, p.1621-1627, November, 2016.
17. FREITAS D.; DIAZ A.; ALEJANDRA H.; FANG L.; FREITAS F.; ANTUNES S. A saúde oral e a radioterapia de cabeça e pescoço. **The oral health and the head and neck radiotherapy.** Arquivos Catarinenses de Medicina. 2011;40:12-6.
18. GOMES-SILVA W.; FARIA K.M.; RIVERA C.; NAJAS G.F.; MARTA G.N.; VASCONCELOS K.G.M.C.; CARVALHO H.A.; DE CASTRO JR. G.; BRANDAO T.B.; EPSTEIN J.B.; E SANTOS-SILVA A.R. **Impacto da radiação na perda dentária em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: um estudo retrospectivo baseado em dosimetria.** São paulo. Medicina oral, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.06.021>.
19. CHITRA S.; SHYAMALAD.C.; Effects of radiation and  $\alpha$ -tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. Indian Journal of Dental Research. 2008 Jul 1;19(3):213–8.

20. JAYACHANDER D.; RAMACHANDRAYYA SHIVASHANKARA A.; SRINIVASA VIDYASAGAR M.; TONSE R.; PAIS S.; LOBO A.D. **Salivary Parameters as Predictive Markers for Radiation-induced Treatment Response in Head and Neck Cancers: An Investigational Study.** Vol. 9, Middle East Journal of Cancer. 2018.
21. PONTES C.B. CRISTINA A.; POLIZELLO M.; CÉSAR A.; SPADARO C. **Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy** *Avaliação clínica e bioquímica da saliva de pacientes com xerostomia induzida por radioterapia.* Vol. 18, Braz Oral Res. 2004.
22. RAMYA A.S.; UPPALA D.; MAJUMDAR S.; SUREKHA C.; DEEPAK K.G.K. **Are salivary amylase and pH - Prognostic indicators of cancers?** J Oral Biol Craniofac Res. 2015 May 1;5(2):81–5.
23. SARALA, B.; JAYACHANDRAN D.; BAKYALAKSHMI K. **Evaluation of Dose Dependent Changes in Flow Rate, Ph, Total Protein and Alpha Amylase Content of Whole Saliva in Patients Undergoing Head and Neck Radiation.** IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN [Internet]. 2019;18:1–05. Available from: [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org).
24. GUIMARÃES D. M.; PARRO Y.M.; MULLER H.S.; COELHO E.B.; MARTINS V. P.; SANTANA R.; LIA ÉRICA N. **Xerostomia and dysgeusia in the elderly: prevalence of and association with polypharmacy.** Braz. J. Oral Sci. [Internet]. 2023 Mar. 24 [cited 2024 Feb. 28];22(00):e236637. Available from: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/bjos/article/view/8666637>.
25. GONNELLI F.A.; PALMA L.F.; GIORDANI A.J; DEBONI A.L; DIAS R.S; SEGRETO R.A; SEGRETO H.R. **Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study.** Photomed Laser Surg. 2016 Aug;34(8):326-30. doi:10.1089/pho.2016.4104. Epub 2016 May 19. PMID: 27196626.
26. VIER-PELISSER F.V.; AMENÁBAR J.M.; CHERUBINI K.; FIGUEIREDO M.A.Z.; YURGEL L.S. **Análise microscópica do efeito da radioterapia fracionada em glândula submandibular de rato** %J Radiologia Brasileira. 2005;38:409-14.
27. WU V.W.C.; LEUNG K.Y. (2019) A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. Front. Oncol. 9:1090. doi: 10.3389/fonc.2019.01090.

28. GRANGER D.A.; KIVLIGHAN K.T.; FORTUNATO C.; HARMON A.G.; HIBEL L.C.; SCHWARTZ E.B.; WHEMBOLUA G.L. **Integration of salivary biomarkers into developmental and behaviorally-oriented research: problems and solutions for collecting specimens.** *Physiol Behav.* 2007 Nov 23;92(4):583-90. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.004.Epub 2007 May 22. PMID: 17572453.
29. HONG C.H.L.; NAPEÑAS J.J.; HODGSON B.D.; STOKMAN M.A.; MATHERS-STAUFFER V.; ELTINGL.S.; SPIJKERVET F.K.L.; BRENNAN M.T. **A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy.** *Support Care Cancer* (2010) 18:1007–1021. DOI 10.1007/s00520-010-0873-2
30. BRASIL /INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2019). Estimativa 2020: **incidência de câncer no Brasil.** <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.
31. JENSEN S.B.; VISSINK A.; LIMESAND K.H.; REYLAND M.E. **Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients.** *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2019;2019(53).
32. JHAM B. C.; FREIRE A.R.S. **Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço.** *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72(5):704-8.
33. KHOURY Z.H.; SULTAN A.S. **Prosthodontic implications of saliva and salivary gland dysfunction.** *J Prosthodont.* 2023 Jun 11. doi: 10.1111/jopr.13725. Epub ahead ofprint. PMID: 37302138.
34. Kohli D.; Madhu N.; Korczeniewska O.A.; Eliav T.; Arany S. **Association between medication-induced xerostomia and orofacial pain: a systematic review.** *Quintessence Int.* 2023 Sep 19;54(8):658-670. doi: 10.3290/j.qi.b4154345. PMID: 37305957; PMCID: PMC10527150.
35. LALLA R.V.; SAUNDERS D.P.; PETERSON D.E. **Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis.** *DentClin North Am.* 2014;58(2):341–9.
36. LI Z. ET AL. **Oral pH value predicts the incidence of radiotherapy related caries in nasopharyngeal carcinoma patients.** *Scientific reports,* v. 11, n. 1, p. 12283, 2021.
37. LIMA M.H.C.T.; RIBEIRO L.N.; ALBUQUERQUE R.F.; CARVALHO A.A.T.; SILVA I.H.M.; LEÃO J.C. **Evaluation of the salivary flow of patients undergoing conventional radiotherapy for head and neck cancer.** *Gen Dent.* 2021 Sep-Oct;69(5):21-25. PMID: 34424207.
38. LIN A.; HELGESON E.S.; TREISTER N.S.; SCHMIDT B.L.; PATTON L.L.; ELTING L.S.; LALLA R.V.; BRENNAN M.T.; SOLLECITO T.P. **The impact of head and neck**

- radiotherapy on salivary flow and quality of life: Results of the ORARAD study.** *Oral Oncol.* 2022 Apr;127:105783. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105783. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35231809; PMCID: PMC8977268.
39. LOUZEIRO G.C.; CHERUBINI K.; DE FIGUEIREDO M.A.Z.; SALUM F.G. **Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial.** *J Photochem Photobiol B.* 2020 Aug; 209:111933. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111933. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32570059.
40. MANDEL A.L.; PEYROT DES GACHONS C.; PLANK K.L.; ALARCON S.; BRESLIN P.A.S. (2010) **Individual Differences in AMY1 Gene Copy Number, Salivary  $\alpha$ -Amylase Levels, and the Perception of Oral Starch.** *PLoS ONE* 5(10): e13352. doi:10.1371/journal.pone.0013352.
41. MULLER V.J.; BELIBASAKIS G.N.; BOSSHARD P.P.; WIEDEMEIER D.B.; BICHSEL D.; RÜCKER M.; Stadlinger B. (2019) **Change of saliva composition with radiotherapy.** *Archives of Oral Biology*, 106:104480.
42. NOONE J.; & BARCLAY C. **Head and neck cancer patients—information for the general dental practitioner.** *Dent. Update* 44, 209–210 (2017).
43. PEDERSEN A.M.L.; BELSTRØM D. **The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota;** *Journal of Dentistry* 80 (2019) S3–S12.
44. POW E.H.; CHEN Z.; KWONG D.L.; LAM O.L. (2016) **Salivary anionic changes after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A 1-year prospective study.** *PLoS One* 11:e0152817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152817>.
45. POW E.H.; KWONG D.L.; SHAM J.S.; LEE V.H.; NG S.C. **Can Intensity-Modulated Radiotherapy Preserve Oral Health-Related Quality of Life of Nasopharyngeal Carcinoma Patients?** *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [Internet]. Jun 2012; 83(2):e213-e221. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.040>
46. RIBEIRO L.N.; LIMA M.H.; CARVALHO A.T.; ALBUQUERQUE R.F.; LEÃO J.C.; SILVA I.H. **Evaluation of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Jan 1;26(1):e14-e20. doi: 10.4317/medoral.23912.
47. RICHARDS T.M.; HURLEY T.; GROVE L.; HARRINGTON K.J.; CARPENTER G.H.; PROCTOR G.B.; AND NUTTING C.M. (2017). **The effect of parotid gland-sparing IMRT on salivary composition, flow rate and xerostomia measures.** Doi:

10.1111/odi.12686.

48. SCANNAPIECO F.A.; TORRES G.; LEVINE M.J. **Salivary alpha-amylase: role in dental plaque and caries formation.** *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993; 4:301–7.
49. SHIVASHANKARA, A. R. ET AL. **Salivary Amylase as a Predictive Marker for Radiation-Induced Salivary Dysfunction in Head and Neck Cancer: A Pilot Study.** *Middle East Journal of Cancer*, v. 14, n. 1, p. 61–71, 1 jan. 2023.
50. SIMOURA J.A.D.S.; PIRES A.L.P.V.; ALVES L.D.B.; ARSATI F.; LIMA-ARSATI Y.B.O.; SANTOS J.N.D.; FREITAS V.S. **Psychological profile and  $\alpha$ -amylase levels in oral lichen planus patients: A case-control preliminary study.** *Oral Dis.* 2023 Apr;29(3):1242-1249. doi: 10.1111/odi.14081. Epub 2021 Dec 5. PMID: 34797946
51. SROUSSI H. Y. ET AL. **Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis.** *Cancer medicine*, v. 6, n. 12, p. 2918–2931, 2017.
52. VARGA G. **Physiology of the salivary glands.** *Surgery (Oxford).* 30(11): 578-583, 2012.
53. VEDAM V.K.V.; BOAZ K.; NATARAJAN S.; GANAPATHY S. **Salivary Amylase as a Marker of Salivary Gland Function in Patients Undergoing Radiotherapy for Oral Cancer.** *J Clin Lab Anal.* 2017 May;31(3):e22048. doi: 10.1002/jcla.22048. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27637993; PMCID: PMC6817105.
54. VENTURA T.M.O.; RIBEIRO N.R.; TAIRA E.A.; DE LIMA LEITE A.; DIONIZIO A.; RUBIRA C.M.F.; BUZALAF M.A.R. (2021). **Radiotherapy changes the salivary proteome in head and neck cancer patients: evaluation before, during, and after treatment.** *Clinical Oral Investigations.* doi:10.1007/s00784-021-03995-5.
55. ZELIK V.; GRASSI E.F.; ZONTA F.N.S. **O odontólogo frente aos cuidados paliativos na oncologia.** *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR.* Umuarama. v. 26, n. 3, p. 927-948, set./dez. 2022.

## ANEXO 1- PRONTUÁRIO DA PESQUISA

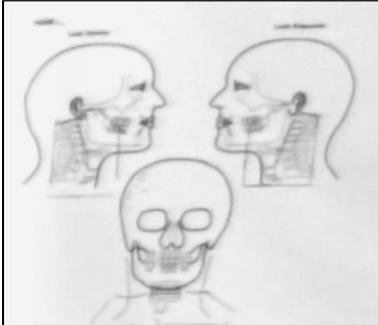
## FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Preparo Prévio: ( ) NÃO ( ) SIM ( ) parcial – local: _____ ( ) total – local: _____
--

IDENTIFICAÇÃO						
Prontuário Número:	RG:	CPF:	CPF:			
Nome:						
Naturalidade:			Cidade onde mora:			
Endereço:						
Contatos – nº de Telefones:			Observações:			
Residencial: ( ) ____ - ____ Trabalho: ( ) ____ - ____						
Data de início do Tratamento:						
Radioterapia _____ Quimioterapia _____						
Necessidade de encaminhamento? SIM ( ) NÃO ( )						
Datas das Coletas:	T0	T1	T2	T3		
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS						
1. Sexo:						
2. Data de nascimento: ____/____/____						
3. Idade:						
4. Cor da pele (Leucoderma, Faioderma, Melanoderma ou Xantoderma):						
5. Estado civil:						
6. Religião:						
7. Com quem viveu/nos últimos 6 meses (residência):						
8. Onde viveu a maior parte do tempo / últimos 6 meses (ambiente):						
9. Nível de escolaridade:						
10. Nos últimos 6 meses qual a sua principal fonte de renda?						
11. Já teve algum trabalho em que ficava exposto ao sol?						
12. Quanto tempo ficou nesse trabalho?						
13. Usava alguma proteção contra o sol (chapéu, protetor solar...)?						
14. Qual?						
CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA						
15. Número de pessoas que moram com você?						
16. Recebe algum benefício social?						
17. Possui automóvel?						
18. Qual sua renda mensal (Número de salários mínimos)?						
	menos de 1	1	entre 1 e 2	2	entre 2 e 3	3 ou mais

<b>HÁBITO DE FUMAR</b>
19. Fuma atualmente?
20. <b>É ex-fumante?</b>
21. Tempo de uso:
22. Tipo de cigarro:
23. Quantidade de cigarro/dia (aproximadamente):
24. Se <b>ex-fumante</b> , há quanto tempo parou de fumar?
<b>INGESTÃO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS</b>
25. Uso de bebida alcoólica:
26. Tipo de bebida:
27. Frequência:
28. Há quanto tempo bebe?
29. Se <b>ex-etilista</b> , há quanto tempo parou de beber?
<b>AVALIAÇÃO SISTÊMICA</b>
30. Presença de doenças sistêmicas?
31. Quais?
32. Uso de Medicamentos?
33. Quais? (especifique o medicamento para cada patologia)
<b>HISTÓRIA ODONTOLÓGICA</b>
34. Quando foi sua última visita ao Dentista?
35. Com que frequência anual você visita o Dentista?
36. Qual a razão da última visita? ( ) Problemas Bucais ( ) Prevenção
37. Você já teve alguma orientação quanto o tipo de escova e dentífrico?
38. Escova os dentes?
39. Com que frequência?
40. Quais os tipos de escova utilizada (Macia, Média, Dura)?
41. Quais os dentífricos utilizados?
42. Sua gengiva costuma sangrar?
43. Quando?
44. Alguma situação provoca sensibilidade nos seus dentes?
45. Qual?
46. Respira pela boca?
47. Sente dificuldade de engolir alimentos secos?
48. Sente a boca seca?

49. Uso de Prótese?
50. Tipo de Prótese:
51. Adaptação da Prótese: BOA (     )   REGULAR (     )   DIFÍCIL (     )
52. Tempo de uso:
53. Como você faz a higiene da sua prótese?
54. Você sente dificuldade de abrir a boca? (     ) sim   (     ) não
55. Realização de exercício para trismo?
56. Data de início
<b>INFORMAÇÕES SOBRE O TUMOR</b>
Localização anatômica primária da neoplasia: (                                    ) Língua; 2. Lábios; 3. Assoalho; 4. Palato; 5. Faringe; 6. Laringe; 7. Glândulas salivares; 8. Outros Qual?
58. Diagnóstico anatomopatológico:
59. Estadiamento do Câncer (     ) 1. I        2. II   3. III   4. IVA   5. IVB   6. IVC
60. Condição do paciente na última consulta:
61. T _____ N _____ M _____
62. Tipo de Terapêutica oncológica utilizada
63. Data do início do tratamento oncológico _____/____/____
64. Técnica:
65. Prof/ Curva:
66. Nº de frações:
67. Dose/ Dia:
68. Dose Total:
<b>Campo de radiação</b>


**Exame Clínico**

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Y fluxo salivar não-estimulado e estimulado

Y abertura de boca: normal assistida \_\_\_\_\_

Y mucosite: grau\_local \_\_\_\_\_ tratamento \_\_\_\_\_

Y candidíase (sim) (não) local \_\_\_\_\_ tratamento \_\_\_\_\_

Y escala visual de dor Causa? \_\_\_\_\_

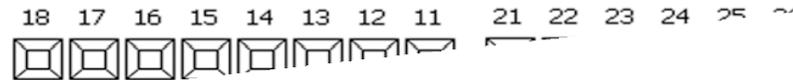
**GRAU DE MUCOSITE**

0. Não existe sinais ou sintomas;
1. Mucosa eritematosa e dolorida;
2. Presença de úlceras e o paciente alimenta-se normalmente;
3. Presença de úlceras e o paciente só consegue ingerir líquidos;
4. O paciente não consegue se alimentar

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

índice CPO-D \_\_\_\_\_

PS: outras alterações esmalte? Atrição (At); Abrasão (Ab); Erosão (Er); Abfração (Abf).



índice de placa \_\_\_\_\_

coleta de biofilme

índice de sangramento gengival \_\_\_\_\_% coleta de fluido gengival nos sítios \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário nº: \_\_\_\_\_ T0 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

		Dente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
VESTIBULAR	Mobilidade																	
	Furca																	
	sítio	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D
	Placa																	
	Sangr.																	
	RG																	
	PS																	
LINGUAL	NIC																	
	sítio	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D
	Placa																	
	Sangr.																	
	RG																	
	PS																	
	NIC																	
		Dente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
VESTIBULAR	Mobilidade																	
	Furca																	
	sítio	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D
	Placa																	
	Sangr.																	
	RG																	
	PS																	
LINGUAL	NIC																	
	sítio	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D
	Placa																	
	Sangr.																	
	RG																	
	PS																	
	NIC																	

- PERFIL PERIODONTAL: ( ) Espesso ( ) Delgado ( ) Misto (mediano)
- classificação doença periodontal \_\_\_\_\_

## **ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **Título do Projeto: Manifestações orais da radioterapia em cabeça e pescoço**

Nome do investigador principal: Joana Dourado Martins Cerqueira Telefone: (75) 3161-8248

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Antes de decidir, é importante que entenda o porquê do estudo que está sendo realizado e o que ele envolve.

Eu estarei a sua disposição, pessoalmente, ou pelo telefone 0xx75- 31618248 para prestar qualquer esclarecimento caso você precise de mais informações.

Esta pesquisa tem a duração de 24 meses e pretende avaliar as manifestações orais do tratamento de radioterapia em cabeça e pescoço. Para participar desta pesquisa serão convidadas as pessoas que apresentem diagnóstico histopatológico de lesões malignas em cabeça e pescoço e que serão submetidos às sessões de radioterapia para tratamento dessas lesões.

Você pode ou não participar da pesquisa. Se quiser participar, deverá assinar este termo em duas vias e manter uma cópia com você. Se decidir participar, mas mudar de ideia durante a pesquisa poderá sair a qualquer momento sem se desculpar. Isto não afetará em nada o seu atendimento na Clínica Odontológica da UEFS. Todas as informações coletadas sobre você durante a pesquisa serão mantidas em sigilo, não permitindo a sua identificação.

Você ao concordar em participar da pesquisa deverá durante sua visita a Clínica Odontológica da UEFS responder a perguntas de uma entrevista com a duração média de 30 minutos, bem como permitir a realização de fotografias da boca, nas quais você não será identificado e um exame da boca. Esse exame é muito simples, e poderá causar um leve desconforto ao permanecer de boca aberta durante alguns minutos, que serão atentamente controlados, uma vez esse atendimento será realizado por examinadores previamente treinados, de posse do conhecimento necessário para a adequada condução do atendimento odontológico. Esse exame será realizado antes, durante e após o tratamento radioterápico à cada 03 meses.

Essa pesquisa trará como benefícios minimizar as alterações bucais após o tratamento radioterápico para tumores em região de cabeça e pescoço evitando o seu agravamento e trazendo maior qualidade de vida para você. Além disso, você continuará em acompanhamento periódico na clínica odontológica da UEFS para controle de eventuais sintomas e de necessidades odontológicas que poderão aparecer.

Caso haja algum prejuízo, por quaisquer danos decorrentes dessa pesquisa, você terá direito ao ressarcimento e terá cobertas as suas despesas, bem como a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Caso deseje o resultado deste exame poderá ser dito diretamente a você e se o resultado mostrar alguma alteração você poderá contar com orientação e tratamento na clínica Odontológica da UEFS.

Os resultados deste estudo serão publicados e você poderá obter uma cópia dos resultados caso seja da sua vontade, nos quais o seu nome será removido de forma a não permitir a sua identificação. Além disso, os dados obtidos com essa pesquisa serão armazenados no Núcleo de Câncer Oral (NUCAO), localizado atrás do módulo VI,

dentro do Prédio da Saúde Coletiva na UEFS, sob a minha responsabilidade (Prof<sup>ª</sup>. Joana Dourado Martins Cerqueira), durante 05 anos, após esse prazo, os dados serão descartados.

Qualquer dúvida adicional sobre os aspectos éticos dessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UEFS), através do fone: (75) 3161-8067 ou email: cep@uefs.br.

Se você achar que foi bem informado (a) durante a conversa com o pesquisador e quiser participar voluntariamente da pesquisa “Manifestações orais da radioterapia em cabeça e pescoço”, permitindo que os resultados da mesma sejam publicados, você deverá assinar este documento, em duas vias, com duas folhas cada uma e manter uma cópia com você.

Feira de Santana, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do Participante ou Impressão Digital

Joana Martins Dourado Cerqueira

Endereço: UEFS – Departamento de Saúde – Colegiado do Curso de Odontologia- Sala 02, Km 03, BR 116, Campus Universitário, 6º Módulo, 44.031-460 - Feira de Santana – BA; Telefone (0xx75) 3161-8248

---

## ANEXO 3 –PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** MANIFESTAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO

**Pesquisador:** Joana Dourado Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 68689017.6.0000.0053

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Feira de Santana

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.984.150

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma emenda do projeto de pesquisa "MANIFESTAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO" CAAE: 68689017.6.0000.0053, que tem como pesquisadora responsável Joana Dourado Martins. Este projeto foi aprovado pelo CEP/UEFS em 04 de julho de 2017, sob o parecer n.º 2.156.546, com EMENDA aprovada em 11 de junho de 2019, sob o parecer n.º 3.384.373.

A pesquisadora solicita ampliação na amostragem de participantes da pesquisa e alteração no cronograma.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Vide parecer n.º 2.156.546 aprovado em 04 de julho de 2017 pelo CEP/UEFS.

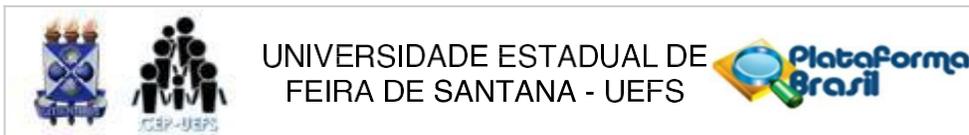
#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Vide parecer n.º 2.156.546 aprovado em 04 de julho de 2017 pelo CEP/UEFS.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora solicita alteração do número de participantes, bem com atualização do cronograma. Ele apresenta a seguinte justificativa: "A duração prevista para a pesquisa seria até o mês de abril de 2021, no entanto, como a pesquisa avalia pacientes oncológicos, encontramos muita dificuldade no retorno dos pacientes, uma vez que alguns vieram à óbito e outros não retornaram para a consulta de acompanhamento, sem contar que primamos seguir princípios

**Endereço:** Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS **Bairro:**  
Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460**UF:** BA **Município:** FEIRA  
DE SANTANA



Continuação do Parecer: 4.984.150

éticos e humanitários, evitando assim examinar pacientes em estado de saúde geral muito comprometido, fatores que reduziram a amostra da pesquisa. Além disso, a pandemia de COVID-19, limitou as possibilidades de coleta presencialmente, uma vez que as clínicas da UEFS estão desde abril de 2020 em suspensão de atividades e a UNACON (unidade de alta complexidade em oncologia) tem restringido acesso de pesquisadores, como proteção dos pacientes, reduzindo o intercâmbio necessário. Sendo assim, torna-se necessário aumentar a duração da pesquisa por mais três anos, com conclusão prevista para abril de 2024, uma vez que, dessa forma poderemos aumentar a amostra da nossa pesquisa e avaliar de forma mais fidedigna as manifestações orais da radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, além de ir alcançando adaptação com os novos protocolos surgidos com a pandemia, poder também cumprir o objetivo primordial de pesquisa clínica que é gerar benefícios à população alvo, bem como, nortear ações, construção de protocolos e políticas públicas que possam ajudar os pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A solicitação de EMENDA satisfaz a exigências das Resoluções 466/12 e 510/16. Foram anexados os seguintes documentos:

- 1) Projeto completo;
- 2) Cronograma;
- 3) Instrumento de coleta;
- 4) TCLE.

Não há **Recomendações:**

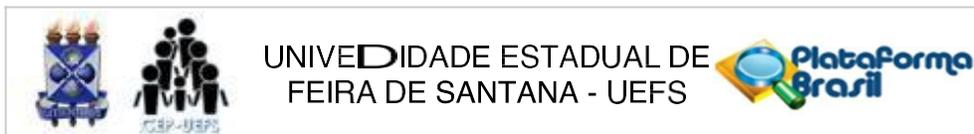
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**  
EMENDA APROVADA

A EMENDA ao projeto está aprovada para execução, pois atende aos princípios bioéticos para pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 466/12 e a Resolução nº 510/16 (CNS).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tenho muita satisfação em informar-lhe que a EMENDA proposta ao projeto de Pesquisa foi Aprovada e satisfaz às exigências da Res. 466/12, 510/2016 e da norma operacional 001/2013.

**Endereço:** Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
**Bairro:** Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460  
**UF:** BA **Município:** FEIRA DE SANTANA  
**Telefone:** (75)3161-8124 **cep@uefs.br**



Continuação do Parecer: 4.984.150

Assim, pode ser iniciada a coleta de dados com novos participantes da pesquisa conforme orienta o Cap. X.3, alínea a - Res. 466/12 e Cap II da Res 510/2016. Relembro que conforme institui a Res. 466/12 e

510/2016, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída. Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-

lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1752496_E2.pdf	18/08/2021 10:56:39		Aceito
Outros	Resolucoes_466_510.docx	18/08/2021 10:55:29	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	aumento_duracao_pesquisa2.docx	24/06/2021 12:07:14	Joana Dourado Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.docx	24/06/2021 11:31:43	Joana Dourado Martins	Aceito
Parecer Anterior	1PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO CEP_3384373.pdf	24/06/2021 11:28:20	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	Questionario_pesq_2021.docx	24/06/2021 11:26:32	Joana Dourado Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado3.docx	24/06/2021 11:23:33	Joana Dourado Martins	Aceito
Cronograma	Cronograma_novo_pesquisa2.docx	24/06/2021 11:21:47	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	relatorio_parcial_cep.pdf	23/05/2019 21:23:36	Joana Dourado Martins	Aceito
Cronograma	cronograma_novo.docx	23/05/2019 21:22:34	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	aumento_duracao_pesquisa.docx	26/03/2019 23:06:24	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	correcao_das_pendencias.docx	10/07/2017 21:30:57	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	TCLE_corrigido.docx	10/07/2017 21:23:43	Joana Dourado Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao.pdf	18/05/2017 20:19:46	Joana Dourado Martins	Aceito

**Endereço:** Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

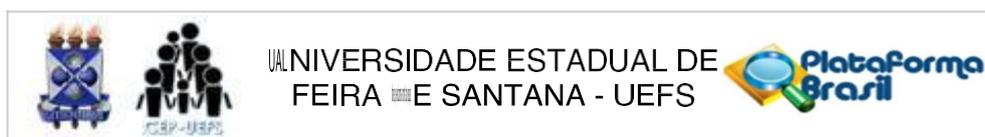
**Bairro:** Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460

**UF:** BA **Município:** FEIRA DE SANTANA

**Telefone:** (75)3161-8124

**E-mail:** cep@uefs.br

Página 03 de 04



Continuação do Parecer: 4.984.150

Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	18/05/2017 20:18:48	Joana Dourado Martins	Aceito
Outros	formulario_de_entrevista.docx	04/05/2017 13:12:13	Joana Dourado Martins	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	04/05/2017 13:11:31	Joana Dourado Martins	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	04/05/2017 13:11:16	Joana Dourado Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.doc	04/05/2017 13:09:02	Joana Dourado Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	15/04/2017 17:34:55	Joana Dourado Martins	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FEIRA DE SANTANA, 19 de Setembro de 2021

**Assinado por:**

**Wânia Silveira da Rocha**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
**Bairro:** Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460  
**UF:** BA **Município:** FEIRA DE SANTANA  
**Telefone:** (75)3161-8124 **cep@uefs.br**