



LENITA MARANGONI LOPES

**“FLUXO SALIVAR, pH E CAPACIDADE TAMPÃO DA SALIVA DE
CRIANÇAS COM LINFOMA DE HODGKIN TRATADAS COM
RADIOTERAPIA – ESTUDO PROSPECTIVO”.**

Piracicaba

2014



Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Odontologia de Piracicaba

LENITA MARANGONI LOPES

**“FLUXO SALIVAR, pH E CAPACIDADE TAMPÃO DA SALIVA DE
CRIANÇAS COM LINFOMA DE HODGKIN TRATADAS COM
RADIOTERAPIA – ESTUDO PROSPECTIVO”.**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de mestra em Odontologia – área de Odontopediatria.

Orientadora: Profa. Dra. Marinês Nobre dos Santos Uchôa

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO, E
ORIENTADA PELA PROF. DRA.
MARINÊS NOBRE DOS SANTOS UCHÔA.**

Assinatura do Orientador

Piracicaba

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas Biblioteca
da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

L881f Lopes, Lenita Marangoni, 1989-
Fluxo salivar, pH e capacidade tampão da saliva de crianças com
linfoma de
Hodgkin tratadas com radioterapia - estudo prospectivo / Lenita Marangoni
Lopes.
– Piracicaba, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Marinês Nobre dos Santos Uchôa.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

1. Doença de Hodgkin. 2. Saliva. 3. Xerostomia. 4. Radioterapia. I.
Nobre dos Santos, Marinês, 1956-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Flow rate, pH and buffering capacity of saliva of children with Hodgkin's disease treated with radiotherapy - prospective study

Palavras-chave em inglês:

Hodgkin
disease
Saliva
Xerostomia
Radiotherapy

Área de concentração:

Odontopediatria **Titulação:** Mestra
em Odontologia **Banca**

examinadora:

Marinês Nobre dos Santos Uchôa [Orientador]
Cíntia Pereira Machado Tabchoury
Tatiane Marega

Data de defesa: 28-03-2014

Programa de Pós-Graduação: Odontologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 28 de Março de 2014, considerou a candidata LENITA MARANGONI LOPES aprovada.

Handwritten signature of Prof. Dra. Marínes Nobre dos Santos Uchoa.

Prof. Dra. MARINES NOBRE DOS SANTOS UCHOA

Handwritten signature of Prof. Dra. Tatiane Marega.

Prof. Dra. TATIANE MAREGA

Handwritten signature of Prof. Dra. Cinthia Pereira Machado Tabchoury.

Prof. Dra. CINTHIA PEREIRA MACHADO TABCHOURY

Resumo

A saliva é um importante fator de proteção contra doenças bucais devido a propriedades como *clearence* promovido pelo fluxo salivar e manutenção do pH em níveis aceitáveis pela capacidade tampão. Entretanto, inúmeros fatores podem afetar a produção de saliva, podendo resultar em hipossalivação e no sintoma de boca seca, a xerostomia. Estudos mostram que uma das causas da hipossalivação é a radioterapia envolvendo a região de cabeça e pescoço, utilizada no tratamento de câncer. Dentre as neoplasias em crianças que incluem em seus protocolos de tratamento a radioterapia na região cervical, destacamos o Linfoma de Hodgkin, o qual frequentemente acomete cadeias ganglionares cervicais. Sendo assim, o primeiro objetivo do presente estudo foi investigar se a radioterapia causa algum efeito sobre o fluxo, o pH e a capacidade tampão da saliva de crianças com Linfoma de Hodgkin. O segundo objetivo foi avaliar se existe correlação entre as características salivares descritas acima e parâmetros que exprimem a qualidade de vida antes, durante e após o tratamento radioterápico. Para tanto, foi realizada a coleta de saliva estimulada e não estimulada e aplicação do questionário H&N35 a 10 voluntários de 6 a 16 anos, portadores de Linfoma de Hodgkin, antes do início do tratamento (*baseline*), ao completarem as doses de 1000 e 2000 cGy, e após 1, 2 e 3 meses do final da radioterapia. Como grupo controle, 10 voluntários saudáveis pareados por idade e sexo foram submetidos à única coleta de saliva. O volume de saliva coletada foi dividido pelo tempo de coleta para estimar do fluxo salivar. A saliva coletada foi utilizada para avaliação do pH e da capacidade tampão pelo método da titulação. O questionário foi interpretado de acordo com as recomendações da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Os resultados do estudo mostraram que em relação ao controle, o fluxo salivar estimulado foi significativamente menor no início do estudo (*baseline*), bem como após as doses de 1000, 2000 cGy e 1, 2 e 3 meses após o tratamento. Ainda, o fluxo salivar estimulado observado após a dose de 1000 cGy e 1 mês após o tratamento foi significativamente inferior aquele do *baseline*. O pH da saliva não estimulada diminuiu após 3 meses em relação ao grupo controle, mas não houve diferença entre o pH salivar no *baseline* e qualquer outro grupo. O pH da saliva estimulada foi menor após 1 e 3 meses, quando comparado ao grupo controle. A capacidade tampão da saliva não estimulada e estimulada foi reduzida após a dose de 2000 cGy. Os voluntários relataram uma

maior intensidade de boca seca e dor após as doses de 1000 e 2000 cGy. Além disso, para saliva não estimulada, exceto entre pH e dor após a dose de 2000 cGy, uma correlação significativa foi encontrada entre dor, boca seca e todas as variáveis investigadas em todas as fases. Para saliva estimulada não foi observada correlação apenas entre o pH e a dor após a dose de 2000 cGy e 2 meses após o tratamento. Então, pode-se concluir que o protocolo radioterápico, ao qual os voluntários foram submetidos, produziu alterações na taxa de fluxo salivar e capacidade tampão da saliva; e estas alterações tiveram impacto negativo na qualidade de vida, em relação à intensidade de boca seca e sensação de dor na cavidade bucal da crianças avaliadas.

Palavras chave: Doença de Hodgkin. Saliva. Xerostomia. Radioterapia.

Abstract

Saliva is an important protective factor for oral diseases due to properties such as clearance by salivary flow, and maintenance of pH within acceptable levels by buffer capacity. However, many factors can affect saliva production, which can result in hyposalivation and symptoms of dry mouth, the xerostomia. Studies have shown that one of the causes of hyposalivation is radiotherapy of head and neck used to treat cancer. Among children's neoplasms that include in their treatment protocols the radiotherapy of cervical region, we highlight the Hodgkin's lymphoma, which often affects cervical ganglion. Thus, the first aim of this study was to investigate if the radiotherapy treatment has any effect on the salivary flow rate, pH and buffering capacity of stimulated and unstimulated saliva of children with Hodgkin's lymphoma. The second aim of our study was to evaluate if there is any correlation between these salivary parameters and some areas that express the quality of life before, during and after radiotherapy treatment. To do so, stimulated and unstimulated saliva was collected and the H&N35 questionnaire was applied to 10 children and adolescents aging 6-16 years old, with Hodgkin's lymphoma before the start of treatment (*baseline*), after the 1000 and 2000 cGy doses were completed, and after 1, 2 and 3 months of the end of the radiotherapy. As a control group, a single saliva collection was performed in 10 healthy children of the same age group. The volume of saliva collected was divided by the time of collection to estimate the salivary flow rate. The collected saliva was used to evaluate the pH and the buffer capacity by the titration method. The questionnaire was interpreted according to recommendations of the *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). The results of the study showed that when compared to control group, an decrease unstimulated salivary flow rate was found after the dose of 1000 cGy and after 1 month but no difference among groups was found. Stimulated salivary flow rate was significantly lower at *baseline* as well as after the doses of 1000, 2000 cGy and 1, 2 and 3 months after treatment when compared to control group. In the same way, a significantly lower stimulated salivary flow rate was observed after the dose of 1000 cGy and 1 month after treatment when compared to *baseline*. The pH of unstimulated saliva decreased after 3 months as compared to control group but no difference was found among salivary pH at *baseline* and any other group. The pH of stimulated saliva was lower after 1 and 3 months when compared to control

group. The buffering capacity of unstimulated and stimulated saliva was reduced after the dose of 2000 cGy. The volunteers reported a greater intensity of dry mouth and pain after doses of 1000 and 2000 cGy. Moreover, for unstimulated saliva, except for the absence of correlation between pH and pain after the dose of 2000 cGy, a significant correlation was found among pain, dry mouth and all investigated variables in all phases. For stimulated saliva no correlation between pH and pain after the dose of 2000 cGy and 2 months after treatment could be detected. Then, it can be concluded that the radiotherapeutic protocol, to which the volunteers were submitted, produced changes in salivary flow rate and buffering capacity of saliva and that these changes negatively impacted the quality of life regarding the intensity of dry mouth and pain sensation in the oral cavity of evaluated children.

Key words: Hodgkin disease. Saliva. Xerostomia. Radiotherapy.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	xiii
AGRADECIMENTOS	xv
EPÍGRAFE	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	
2.1 Propriedades Salivares	3
2.2 Linfoma de Hodgkin	4
2.3 Tratamento radioterápico	6
2.4 Efeitos colaterais	8
3 PROPOSIÇÃO	12
4 MATERIAL E MÉTODOS	
4.1 Considerações éticas	13
4.2 Grupo de estudo	13
4.3 Coleta de saliva	15
4.4 Determinação do fluxo salivar	16
4.5 Determinação do pH e capacidade tampão	16
4.6 Avaliação da qualidade de vida	16
4.7 Análise estatística	17
5 RESULTADOS	
5.1 Fluxo salivar	18
5.2 pH e capacidade tampão	20
5.3 Qualidade de vida	21
5.4 Correlação	22
6 DISCUSSÃO	25
7 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31
Anexo I – Certificado Comitê de Ética em Pesquisa	38
Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	39
Anexo III – Ficha Clínica	41
Anexo IV – Questionário	42

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, por representarem meu maior exemplo e referencial.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do seu Magnífico Reitor **Prof. Dr. José Jorge Tadeu**; à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do seu diretor **Prof. Dr. Jacks Jorge Junior**; à coordenadora do programa de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP **Profª. Drª. Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia**; à Coordenadora do programa de Pós-Graduação em Odontologia, **Profª. Drª. Cínthia Pereira Machado Tabchoury**, agradeço a oportunidade de poder fazer parte como aluna de pós-graduação desta conceituada universidade.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, por conceder a bolsa de mestrado (processo nº 2012/02858-0) e o auxílio à pesquisa (processo nº 2012/14699-3), sendo esses indispensáveis para a execução deste trabalho.

À minha orientadora **Profª Drª Marinês Nobre dos Santos Uchôa** por toda dedicação, pelos os ensinamentos e incentivos.

À **Drª Regina H. Mendonça** por toda colaboração, disponibilidade e ensinamentos.

A **Profª Drª Cínthia Tabchoury**, minha orientadora de iniciação científica, com quem tive meu primeiro contato com a área de pesquisa.

A **Profª Drª Tatiane Marega**, coordenadora do curso de especialização em Odontologia para Paciente Especiais da São Leopoldo Mandic, por todo conhecimento e experiência transmitidos.

Aos professores da banca de pré-qualificação **Profª Marinês Nobre dos Santos Uchôa**, **Prof. Alan Roger Silva** e **Profª Regina H. Mendonça**. Aos professores da banca de qualificação **Profª Maria Beatriz Duarte**, **Profª Ana Carolina Ribeiro Prado**, **Profª Thaís Mazano Parisotto**, e da banca da defesa, **Profª Marinês Nobre dos Santos Uchôa**, **Profª Cínthia Tabchoury** e **Profª Tatiane Marega** por todas as contribuições.

As professoras do departamento de Odontologia Infantil da FOP-UNICAMP **Profª Fernanda M. Pascon, Profª Maria Beatriz Duarte, Profª Regina Puppim-Rontani** e aos funcionários **Marcelo Maistro e Shirley Rosana Sbravatti Moreto** pela colaboração.

Ao **Centro Infantil Boldrini**, na pessoa da **Drª Silvia Brandalise**, por possibilitar a execução dessa pesquisa.

Aos voluntários desta pesquisa, que mesmo num momento de dificuldade aceitaram participar do trabalho.

Agradeço a Deus, a quem deposito minha fé e me apoio em todos os momentos, entregando minha vida e meus caminhos.

À minha mãe e minha irmã, pelo amor incondicional, apoio e compreensão.

Ao meu Pai, por todas as lições que deixou.

À toda minha família, avós, tios, tias e primos, por estarem sempre ao meu lado.

Aos colegas da pós-graduação, em especial, a Bruna Zancopé, Daniele Picco, Darlle Araújo, Lívia Pagotto, Juliana Amato, Micaela Cardoso, Natália Martins e Thaís Varanda pelos momentos de descontração e cumplicidade.

Aos meus amigos da graduação, Ana Carolina, Daphinis Oliveira, Grazieli Coelho, Indy Chinaqui, Karina Kiss, Karine Cavalcanti, Mariana Minatel e Waldemir Vieira.

E em especial as minhas eternas “*roommates*” Juliana Públio, Michele Oliveira e Natália Hernandes pelo apoio em todos os momentos.

*“Por isso vos digo: ‘Peçam e será dado,
busquem e encontrarão, batam e a porta se abrirá.
Pois todo aquele que pede, recebe; o que busca, encontra;
e àquele que bate, a porta será aberta’”*

(Lucas 11; 9-10)

1 INTRODUÇÃO

A saliva é um importante fator de proteção da cavidade bucal. Dentre suas múltiplas funções, destacam-se o *clearence* promovido pelo fluxo salivar e a manutenção do pH em níveis aceitáveis pela capacidade tamponante, devido principalmente aos tampões carbonato e fosfato (Bardow et al., 2000) que servem como fator protetor tanto para a cárie (Bagherian e Asadikaram, 2012), quanto para a erosão dentária (Hara et al., 2006). Além de influir nas doenças bucais, a saliva também pode interferir na qualidade de vida. Alterações na sua composição e/ou redução do fluxo salivar resultando em hipossalivação podem causar desconfortos como a sensação de boca seca, e levar ao comprometimento dos tecidos da cavidade bucal e de suas funções, o que ocasiona um impacto na qualidade de vida do paciente (Lee et al., 2012). A redução do fluxo salivar tem como consequências comuns a dificuldade de alimentação, deglutição e a sensação de boca seca (Al-Nawas et al., 2006). O termo xerostomia é empregado para designar o sintoma de boca seca, ou seja, a desagradável sensação de ressecamento bucal decorrente da hipofunção das glândulas salivares. A xerostomia está frequentemente associada à radioterapia como tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço (Tschoppe et al., 2010).

Considerando as recomendações do Instituto Nacional do Câncer (INCA) em que, para câncer pediátrico são consideradas crianças os pacientes com idade até 18 anos, as doenças neoplásicas mais comumente diagnosticadas em crianças no Brasil, são as Leucemias, os Linfomas e os tumores do Sistema Nervoso Central (Reis et al., 2007). Dentre estas, o Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia que frequentemente possui acometimento dos linfonodos cervicais, o que requer como parte do protocolo de tratamento a radioterapia supra clavicular. Dessa forma, este tratamento abrange o campo cervical, o que poderia afetar as glândulas salivares. Cabe destacar que cerca de 80% das crianças curadas de Linfoma de Hodgkin no Brasil apresentam algum tipo de efeito secundário ao tratamento antineoplásico (Barros et al., 2003), sendo um dos efeitos colaterais esperados no tratamento radioterápico, a presença de algum grau de xerostomia.

As alterações salivares em pacientes adultos submetidos à radioterapia para tratamento do câncer de cabeça e pescoço estão consolidadas na literatura por diversos autores (Pontes et al., 2004; Al-Nawas et al., 2006; Imanimoghaddam et al., 2012). Entretanto sabe-se que crianças são mais susceptíveis à radiação, por possuírem menor quantidade de

tecido adiposo e maior quantidade de células em divisão celular, sendo essas células, mais radiosensíveis (Hall, 2006). Trabalhos descritos na literatura avaliaram as propriedades salivares e a prevalência de hipossalivação em crianças com leucemia (Karolewska et al., 2008; Ou-Yang et al., 2010). Porém, crianças acometidas por esta neoplasia frequentemente respondem bem apenas a quimioterapia, em contraste àquelas acometidas pelo Linfoma de Hodgkin, doença cujo tratamento muitas vezes combina a quimioterapia com a radioterapia. Sendo assim, quando do acometimento dos linfonodos cervicais e irradiação dessa região, seria esperado que ocorressem alterações nas glândulas salivares (Dirix et al., 2006; Imanimoghaddam et al., 2012), o que pode resultar em hipossalivação e xerostomia. Em detrimento desse fato, não se tem conhecimento de nenhum estudo que tenha realizado uma investigação das propriedades da saliva, tais como fluxo salivar, pH e capacidade tampão de crianças, bem como do impacto da radioterapia na qualidade de vida dos pacientes com doença de Hodgkin submetidas ao tratamento radioterápico. A realização deste estudo prospectivo pode fornecer novas evidências sobre os efeitos da radioterapia nas propriedades da saliva e sobre aspectos relevantes da qualidade de vida dessa população em específico. Sendo que, os resultados obtidos poderão ser úteis na elaboração de um protocolo para amenização dos sintomas de boca seca, bem como para prevenção e tratamento de doenças bucais frequentemente diagnosticadas nestes pacientes, como cárie dentária, candidíase e mucosite.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Propriedades Salivares

A saliva é um fluido aquoso de composição complexa que banha a cavidade bucal. As estruturas anatômicas responsáveis pela produção e secreção da saliva são as glândulas salivares, e essas estão divididas em dois grupos distintos: as glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e as glândulas salivares menores, as quais estão dispersas por toda a cavidade bucal. A produção de saliva pode ser classificada funcionalmente de acordo com a concentração de mucina em: mucosa, com maior concentração de mucina, como a secreção produzida pela glândula parótida; serosa, com menor concentração dessa glicoproteína; ou mista (Goldman e Bennet, 2002). A produção de saliva e o seu fluxo são modulados pelo sistema nervoso autônomo parassimpático, por meio da ação do neurotransmissor acetilcolina. O volume de secreção salivar é de aproximadamente 1,5 litros por dia. A composição da saliva consiste de 99,4% de água, 0,3% de proteínas (principalmente enzimas) e 0,3% de mucopolissacarídeos e eletrólitos. O pH normal da saliva coletada de forma não estimulada está na faixa de 5,6 a 7,0 e aumenta com a estimulação até um pH máximo de 8,0 (Goldman e Bennet, 2002).

A saliva possui diversas propriedades, devido às quais serve como fator de proteção da cavidade bucal. Dentre suas múltiplas funções, destacam-se o *clearence* promovido pelo fluxo salivar e a propriedade tamponante, a qual mantém o pH salivar em níveis aceitáveis (Bardow et al., 2000). Essas e outras propriedades servem como fatores protetores tanto para a cárie (Bagherian e Asadikaram, 2012), quanto para a erosão dentária (Hara et al., 2006). O fluxo salivar não estimulado normal varia de 0,25 a 0,35 mL/min e o estimulado de 1 a 3 mL/min (Tenovuo et al., 1997) e não difere com a idade (Cunha-Cruz et al., 2013). Esse fator salivar é responsável pelo efeito de lavagem da cavidade bucal, removendo restos alimentares, microrganismos e substâncias ácidas.

Quanto à capacidade tampão, sabe-se que a saliva possui três sistemas de tampão: carbonato, fosfato e proteínas. Os tampões carbonato e fosfato agem numa faixa de pH de 7,2 a 6,3, enquanto as proteínas, principalmente a anidrase carbônica VI, agem em pH abaixo de 5 (Bardow et al., 2000). Além disso, a saliva possui a propriedade de remineralizar o

esmalte dental, tanto em casos de erosão, como na maturação pós-eruptiva dos dentes e na remineralização de processos iniciais de cárie por meio de íons Ca e P (Lussi e Jaeggi, 2006).

Além de suas propriedades inorgânicas, a composição proteica da saliva possui grande importância conferindo função digestiva, lubrificante e protetora. A presença de amilase inicia o processo digestivo ainda na cavidade bucal pela quebra do amido. O papel lubrificante da saliva está relacionado à presença de mucina que protege a mucosa de revestimento (Almstahl et al., 2001). As proteínas salivares também se ligam à superfície dental formando uma película adquirida que se comporta como uma membrana (Lendenmann et al., 2000; Hara et al., 2006). A proteção antibacteriana é realizada pelos anticorpos presentes na saliva. A principal imunoglobulina encontrada na saliva, a IgA secretora, tem a capacidade de aglutinar microrganismos (Almstahl et al., 2001). Essa capacidade, juntamente com a ação de lavagem mecânica, serve para remover agregados de bactérias. Há também a presença da lisozima, uma enzima capaz de hidrolisar a parede celular de algumas bactérias, como os lactobacilos, e a lactoferrina que se une ao ferro livre, privando, assim as bactérias de um elemento essencial à sua sobrevivência (Almstahl et al., 2001).

2.2 Linfoma de Hodgkin

O câncer pediátrico representa de 0,5% a 3% de todos os tumores, estimando-se uma incidência anual de cerca de duzentos mil casos em todo o mundo (Bleyer, 1990). No Brasil, esta frequência varia de 1,34 a 3,85% (Reis et al., 2007). Internacionalmente, dentre os cânceres classificados pelo *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)* (Steliarova-Foucher et al., 2005), os tumores pediátricos mais comuns são as leucemias, os linfomas e os tumores do Sistema Nervoso Central (Parkin et al., 1988). Em levantamento mais recente realizado por Gatta et al. (2014) na Europa, compreendendo o período de 2000 a 2007, o linfoma de Hodgkin foi a terceira neoplasia mais frequente em crianças de 0 a 14 anos. No Brasil, Reis et al. (2007) realizaram uma análise de 17 dos 22 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do país, a partir de um aplicativo informatizado desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o SisBasepop. De acordo com as recomendações deste órgão, foi considerada a faixa etária de 0 a 18 anos para o câncer pediátrico. Nesse

estudo, o linfoma foi o segundo tipo de câncer mais comum em crianças em diversas cidades do país, incluindo Belém, Campinas, Goiânia, Natal, Porto Alegre, Recife, Salvador e Vitória, variando de 5 a 25% dos casos de câncer em crianças e adolescentes até 18 anos. O linfoma foi precedido apenas das leucemias, que variaram de 15% a 45% dos casos de câncer na infância e adolescência.

Os linfomas são resultado de um dano ao DNA de uma célula precursora de linfócito gerando uma transformação maligna e resultando no crescimento descontrolado e excessivo dos linfócitos. O acúmulo dessas células resulta em massas tumorais nos linfonodos (gânglios linfáticos) (Matasar e Zeenetz, 2008). Em 1994, o Grupo Internacional de Estudo de Linfoma, elaborou uma classificação para as neoplasias linfoides que ficou conhecida como *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL), e as dividiu quanto ao tipo de células envolvidas e quanto às características histopatológicas. Quanto ao tipo de células envolvidas, os linfomas podem ser classificados em neoplasias de células B, células T ou células NK, quando envolvendo as células de mesmo nome. Quanto às características histopatológicas, esses podem se dividir em linfomas de Hodgkin, quando apresenta células Reed-sternberg, e Não-Hodgkin, quando não apresenta (Harris et al., 1994). Em 2001 a Organização Mundial da Saúde publicou a “Classificação da Organização Mundial da Saúde para as neoplasias dos tecidos linfoides e hematopoiéticos”, com base na estrutura do REAL, porém com algumas alterações e detalhamentos, como a adição de novas características imunogenéticas, morfológicas e moleculares, descobertas pelo estudo de novos casos clínicos. Atualmente essa classificação, que também inclui o linfoma de Hodgkin, é aceita como padrão mundial para a classificação dos linfomas (Harris et al., 1999).

O linfoma de Hodgkin é menos frequente que o linfoma não-Hodgkin, sendo que, nos Estados Unidos, representa em torno de 5,84% dos linfomas em geral (Greenlee et al., 2001). Entretanto, Ferreira et al. (2012) ao determinar a incidência de cada subtipo de linfoma no Brasil, mostraram que o Linfoma de Hodgkin foi o subtipo mais comum na população infantil em 07 dos 14 RCBP avaliados no período de 2000 a 2005. Nesse estudo, a porcentagem variou, de 32 a 59% da incidência de linfomas no total.

A incidência do linfoma de Hodgkin pode variar de acordo com alguns fatores, por exemplo, a idade: o linfoma de Hodgkin apresenta um comportamento bimodal, ou seja, atinge um pico de 5 a 6 casos / 100.000 indivíduos em torno de 20 anos de idade, posteriormente, essa taxa cai para menos da metade na meia idade e volta a aumentar em frequência a partir dos 60 anos (Sandlund, 1996). Quanto ao sexo, no levantamento supracitado realizado por Reis et al. (2007), observa-se que a incidência mostra um comportamento diferenciado, com maiores taxas no sexo masculino do que no feminino, principalmente a partir dos 5 anos até os 18 anos de idade. A incidência do linfoma de Hodgkin varia também entre grupos étnicos (Shirley et al., 2013). Parkin et al. (1988) observou que a incidência de câncer infantil é maior em países como Costa Rica e Kuwait e menor em países desenvolvidos, como o Japão. Esses autores relacionaram essa discrepância à diferença de condição socioeconômica. Entretanto, em estudo mais recente, Chihara et al. (2013) compararam a incidência de neoplasias hematológicas no período de 1993 a 2008, nos Estados Unidos e no Japão, dois países considerados desenvolvidos. Os autores observaram que o linfoma de Hodgkin, juntamente com o não-Hodgkin foram as neoplasias que mais diferiram em incidência, sendo que nos Estados Unidos a incidência é de 2,5 a 3 casos/100.000 indivíduos e no Japão essa taxa é de cerca de 1,5. Os autores relacionaram então essa discrepância à diferença étnica entre as populações.

Quanto a sobrevida dos portadores deste tipo de câncer, Angelis et al. (2013) mostram uma taxa de 80% dos casos após 5 anos para os linfomas de Hodgkin, sem especificação de idade. Para o câncer infantil em geral, Gatta et al. (2013) observaram que na Europa a sobrevida é em torno de 77% e especificamente para o Linfoma de Hodgkin essa taxa é bem favorável, chegando a 95%. Isso denota o grande avanço nas pesquisas em oncologia, o que proporciona um tratamento mais efetivo e seguro.

2.3 Tratamento radioterápico

O diagnóstico do Linfoma de Hodgkin baseia-se em biópsia seguida de análise anatomopatológica. O protocolo de tratamento, assim como da maioria das neoplasias, depende da severidade da doença (localização dos gânglios aumentados, estadiamento e número de metástases), da idade do paciente e do estado de saúde geral do paciente. O

tratamento da doença envolve principalmente quimioterapia e radioterapia, mas também pode ser necessário transplante de medula óssea e imunoterapia.

O estadiamento é realizado com base em diversos exames, dentre eles: tomografia computadorizada, ressonância magnética, radiografia de tórax, ultrassom, cintilografia óssea e biópsia da medula óssea. Os estádios são divididos em: Estadio I, quando envolve apenas uma cadeia ganglionar; Estadio II, quando envolve duas cadeias ganglionares do mesmo lado do diafragma, Estadio III, quando acomete duas ou mais cadeias ganglionares em ambos os lados do diafragma (supra e infradiafragmático), e Estadio IV quando há envolvimento sistêmico. Além disso, são consideradas a ausência (A) ou presença (B) de sintomas sistêmicos como febre, sudorese e perda de peso.

A quimioterapia baseia-se num conjunto de drogas escolhidas e utilizadas para que haja destruição das células doentes. Tais medicamentos atuam principalmente no controle da proliferação celular e da reação inflamatória. Como dito anteriormente, o tratamento depende de diversos fatores, entretanto, um exemplo de protocolo de tratamento do Linfoma de Hodgkin é o protocolo alemão GPOH – HD95. Em tal protocolo, a quimioterapia padrão é o OPPA (Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Oxorrubicina) para o sexo feminino e OEPA (Vincristina, Etoposido, Prednisona, Oxorubicina) para o sexo masculino. Nos estádios mais leves (estádios IA, IB, IIA), são utilizados 2 ciclos deste coquetel. Nos estádios mais avançados, após estes dois ciclos, são realizados 2 (estádios II EA, IIB, IIIA) ou 4 (estádios II EB, III E A/B, IIIB, IV A/B) ciclos do coquetel COPP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Procarbazina) (Henry e Savasan, 2013). Cada ciclo de quimioterapia tem duração de 28 dias, sendo assim, o tratamento quimioterápico pode variar de 9 a 25 semanas. Ao terminar os ciclos de quimioterapia, é realizada uma avaliação da remissão da neoplasia. Se for diagnosticada a remissão total, o tratamento é finalizado, caso contrário, o paciente é submetido à radioterapia (Henry e Savasan, 2013).

A radioterapia consiste de radiações ionizantes com o objetivo de reduzir a carga local do tumor. Seu efeito pode ser direto, clivando o DNA da célula ou indireto, causando a dissociação da molécula de água em íons hidroxônio e hidroxila, sendo que esse último reage com as bases do DNA. Ambos os efeitos impedem a replicação celular, sendo assim, células em constante divisão são mais radiosensíveis. A radiação é gerada por aparelhos que

produzem raios de alta energia capazes de matar as células tumorais nas áreas de incidência delimitadas, denominada campos. No caso do linfoma de Hodgkin, os campos são definidos de forma que tanto os linfonodos doentes quanto os adjacentes sejam tratados. Esses campos são denominados “manto” para designar o pescoço e o peito; “abdominal” quando se referem à porção inferior do peito e superior do abdome; e “pélvico” quando se referem à porção inferior do abdome e a virilha. A proteção dos órgãos não envolvidos, principalmente os pulmões e o fígado, minimiza os efeitos colaterais. Além disso, melhorias contínuas dos dispositivos que geram a radiação permitem focar mais precisamente as áreas a serem tratadas (Moretto et al., 2014). A dose radioterápica depende da idade do paciente e da resposta obtida na quimioterapia. Para o protocolo GPOH-HD95 o tratamento radioterápico é composto de frações diárias de 160 ou 180 cGy, dependendo da idade do paciente, até totalizar 2100cGy. Após novos exames, caso o médico observe necessidade, podem ser realizadas frações adicionais até completar a dose máxima de 3600 cGy.

Como citado no tópico anterior, os pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam sobrevida em torno de 80% após cinco anos do diagnóstico, sem especificação de idade (Angelis et al., 2013) e 95% quando em crianças (Gatta et al., 2014). Apesar da sobrevida nesses casos ser bastante favorável, o tratamento oncológico apresenta uma série de efeitos colaterais temporários ou permanentes, que permanecerão mesmo após a cura. No caso da radioterapia, isso ocorre, pois essa afeta não somente as células tumorais, mas também as células normais dos tecidos adjacentes presentes na direção no campo irradiado, gerando então diversos efeitos colaterais relativos a esses órgãos, os quais variam conforme a área afetada.

2.4 Efeitos colaterais

Setevens et al. (1998) avaliaram 290 pacientes adultos que sobreviveram ao câncer infantil 15 anos após o diagnóstico. Estes autores observaram que 58% deles tiveram pelo menos uma complicação crônica, e 32% tiveram duas ou mais, sendo que as mais comuns foram: infertilidade, nefrectomia, deficiência de hormônios tireoidianos e deficiência visual. Barbaro et al. (2011) avaliaram 142 pacientes tratados de linfoma de Hodgkin, dos quais 63 receberam radioterapia e 79 receberam apenas quimioterapia. Os autores observaram que

19% dos pacientes que receberam radioterapia apresentaram algum tumor secundário até 30 anos após o tratamento, contra apenas 2,5% dos pacientes que não receberam radioterapia. Ainda, observaram que 75% dos tumores secundários do grupo que recebeu radioterapia ocorreram na área do campo irradiado.

No que tange a saúde bucal, Hong et al. (2010), numa revisão sistemática de literatura, concluíram que pacientes submetidos a radioterapia em geral apresentavam maior índice de cárie (CPOD) que aqueles que receberam apenas quimioterapia ou que um grupo controle. Além disso, pacientes em terapia antineoplásica apresentavam maior severidade dos índices de placa e gengival (sangramento), e ainda poderia haver associação com complicações infecciosas como abscesso. Em estudo clínico realizado por Rubira et al., 2007, os autores avaliaram 100 pacientes adultos (30 a 83 anos), sob tratamento de câncer de cabeça e pescoço com duração de tratamento de 1 a 72 meses. Esses autores observaram que a ocorrência de candidíase atrófica e de mucosite, ambas diagnosticadas por exame clínico, aumentou conforme a dose radioterápica, sendo essa proporcional ao tempo de tratamento.

Em 1992, a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) desenvolveu os questionários QLQ-C30 e H&N35, validado em vários países inclusive no Brasil (Bjordal et al., 1999). Este questionário avalia treze domínios: dor, deglutição, sentidos (paladar e olfação), fala, alimentação, contato social, contato sexual, problemas dentários, trismo, xerostomia, saliva espessa, tosse e mal-estar (Vartanian et al., 2007). Em 2006, Al-Nawas et al. tiveram como objetivo comparar os questionários EORTC QLQ-C30, H&N35 e o questionário *Quality of Life* (QoL) com o fluxo salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os autores observaram correlação significativa entre os parâmetros de qualidade de vida do QoL e o fluxo salivar, entretanto, no domínio relativo à xerostomia foi melhor diferenciado pelos questionários EORTC QLQ-C30 e H&N35.

O termo xerostomia é amplamente empregado para designar o sintoma de boca seca, ou seja, a desagradável sensação de ressecamento bucal. Os dados da literatura são divergentes quanto à etiologia da xerostomia ser decorrente da diminuição do fluxo salivar pelas glândulas salivares (hipossalivação) (Al-Nawas et al., 2006) ou apenas devido à modificação da composição molecular da saliva, sem haver a redução significativa do fluxo salivar (Almstahl et al., 2001).

A redução do fluxo salivar tem como fator etiológico várias patologias. Navazesh et al. (1996) avaliaram o fluxo salivar estimulado e não estimulado de voluntários com e sem doenças sistêmicas ou ingestão de medicamentos causadores de hipossalivação, e observaram que o grupo experimental apresentou valores estatisticamente menores de fluxo salivar que aqueles do grupo controle. Doenças autoimunes, tais como Síndrome de Sjögren, Síndrome de Heerford, AIDS, lúpus eritematoso, artrite reumatoide causam destruição progressiva das glândulas salivares, resultando na hipossalivação; além disso, doenças metabólicas, como diabetes, doenças psicológicas, como depressão, anorexia e bulimia podem resultar em hipossalivação (Tschope et al, 2010). No entanto, a hipossalivação está frequentemente associada a pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço (Pontes et al., 2004; Al-Nawas et al., 2006; Imanimoghaddam et al., 2012).

Pontes et. al. (2004) avaliaram o fluxo salivar (em segundos para obtenção de 2 mL de saliva) de pacientes antes e após tratamento radioterápico de câncer de cabeça e pescoço e um grupo controle. Os autores observaram que o tempo necessário para produção desse volume de saliva reduziu drasticamente de 568,71s antes para 162,47s após o final do tratamento, mostrando uma redução do fluxo salivar. Além disso, avaliados por questionário, 52% dos voluntários do grupo de estudo relataram sensação de boca seca durante o dia e 57% durante a noite quando avaliados após o tratamento radioterápico, o que pode estar associado à redução do fluxo salivar. Apesar de a metodologia deste estudo não avaliar o fluxo salivar da forma comumente descrita na literatura, em mL/min e sim em segundos para obtenção de 2 mL de saliva, a conclusão corrobora o estudo de Al-Nawas et al. (2006). Nesse último estudo, os autores observaram que os pacientes tratados com radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço que apresentaram fluxo salivar não estimulado inferior a 0,2mL/min apresentaram maior frequência de sintoma de boca seca, relatado por meio do questionário EORTC H&N35, do que aqueles pacientes cujo fluxo salivar foi superior a essa taxa.

O efeito da radioterapia nas glândulas salivares pode ser direto nas células, principalmente dos ácinos, ou indireto, causando redução da irrigação sanguínea o que leva a fibrose das glândulas salivares (Dirix et al., 2006). Imanimoghaddam et al. (2012) avaliaram por ultrassonografia a glândula parótida de 20 pacientes de 10 a 80 anos submetidos ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço e observaram que a radioterapia

altera a ecotextura, ecogenicidade e margens de glândulas salivares, respectivamente, de homogêneo para heterogêneo, hiperecoides para hipoeecóica e regular para irregular, além de reduzir o seu tamanho. Tais alterações podem ser responsáveis pela redução do fluxo salivar.

Sabe-se que o efeito da radioterapia no fluxo salivar é dose-dependente, sendo que Lee et al. (2006) observaram em adultos com câncer de cabeça e pescoço que doses de até 2750 cGy reduziram o fluxo salivar estimulado e não estimulado, porém, apenas doses até 3100 cGy causaram maior redução do fluxo salivar e estiveram associadas à xerostomia. Além da sensação de boca seca (xerostomia), a hipossalivação pode ter como consequência dificuldade de alimentação e deglutição (Pontes et al., 2004; Al-Nawas et al., 2006), fala e perda de paladar (Pontes et al., 2004), halitose, aumento da prevalência de cárie (Hedge et al., 2011), e ainda tornar a mucosa bucal mais vulnerável a infecções oportunistas, já que o efeito de proteção da saliva está reduzido (Pajari et al., 1989).

3 PROPOSIÇÃO

(1) Investigar se a radioterapia exerce efeito sobre o fluxo salivar, pH e capacidade tampão em crianças com Linfoma de Hodgkin.

(2) Avaliar se existe correlação entre as características salivares descritas acima e domínios da qualidade de vida em crianças com Linfoma de Hodgkin antes, durante e após o tratamento radioterápico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP) pelo protocolo nº 15/2012 (Anexo I) e pelo Comitê de Ética do Instituto Boldrini pelo registro nº 2.24 – 020412. Os pais ou responsáveis que concordaram com a inclusão de seu (sua) filho (a) na pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 196/96) (Anexo II).

4.2 Grupo de estudo

A amostra foi constituída de pacientes portadores de doença de Hodgkin sob tratamento no Centro Infantil Boldrini, localizado na cidade de Campinas – SP, cidade com IDH 0,805. Os critérios de inclusão foram: planejamento de radioterapia pelo Protocolo GPOH - HD 95 com envolvimento cervical. Os critérios de exclusão foram: pacientes com deficiências neuromotoras, recidiva de câncer, ou características que também possam afetar o fluxo salivar. Sendo que neste estudo prospectivo foi empregada uma amostra de conveniência, foram abordados todos os pacientes diagnosticados como linfoma de Hodgkin e dentro dos critérios de inclusão e exclusão do estudo no período de junho de 2012 (após aprovação do comitê de ética) a dezembro de 2013. Assim, foram selecionados 11 pacientes, dos quais 10 aceitaram participar voluntariamente da pesquisa. Estes voluntários constituíram o grupo irradiado, cuja tabela 1 mostra o perfil demográfico. O tratamento radioterápico destes pacientes foi realizado pelo aparelho Varian - Clinac 6EX, com acelerador linear e feixe de fótons 6 MV, com frações diárias de 180 cGy até uma dose total de 2100 cGy. Para cada voluntário foi preenchida uma ficha clínica (Anexo III) contendo informações pessoais e sobre o tratamento da doença. Os voluntários foram então codificados e estas informações foram mantidas em sigilo. Algumas informações importantes, em termos de discussão dos resultados estão descritas na tabela 2. Para constituir o grupo controle foram selecionados 10 voluntários saudáveis provenientes de escolas públicas do município de Piracicaba, cidade com IDH 0,785. Os voluntários do grupo controle foram pareados por

idade e sexo com os voluntários do grupo irradiado. Por exemplo, para cada voluntário do grupo irradiado do sexo masculino com 6 anos de idade, foi selecionado um voluntário saudável também do sexo masculino com 6 anos de idade.

Tabela 1. Perfil demográfico dos voluntários do grupo irradiado.

	N (%)	Mediana (min. – máx.)
Idade		13 (6 - 16)
Sexo		
Feminino	3 (30)	
Masculino	7 (70)	
CPO-D *		0,9 (0 – 3)
Estadio de diagnóstico		
IA	1 (10)	
IB	0 (0)	
IIA	3 (30)	
IIB	1 (10)	
IIIA	0 (0)	
IIIB	4 (40)	
IVA	0 (0)	
IVB	1 (10)	
Fração diária		
160 cGy	0 (0)	
180 cGy	10 (100)	
Planejamento		
3D	8 (80)	
IMRT **	2 (20)	

* CPO-D: Índice de dentes Cariados, Perdidos e Obturados

** IMRT: *Intensity Modulated Radiotherapy*

Tabela 2. Visão geral do estadio do diagnóstico e áreas de comprometimento dos voluntários do grupo irradiado (n = 10).

ESTADIO	COMPROMETIMENTO
IEA	Cervical direito , extraganglionar na amígdala direita.
II A	Cervical , supra e infra clavicular bilateral, mediastino.
IIA	Cervical , supra diafragmático.
II AS	Cervical , axilar, mediastino, hilo hepático e peri pancreático.
II B	Cervical , supraclavicular, mediastino.
III B	Cervical , supra e infra clavicular, mediastino, hilo esplênico, baço.
IIIB	Cervical esquerdo , supra clavicular, mediastino, para órtico, ilíacos externos.
IIIBS	Cervical , supra clavicular esquerdo, mediastino, baço, hilo esplênico, para pancreático, adjacente cava inferior, para aórtico.

Continua

Continuação

ESTADIO	COMPROMETIMENTO
III BS	Cervical, axilar, supra claviclar bilateral, mediastino, peri-hepático, peri-pâncreático, periesplênico, baço.
IV B	Cervical esquerdo, mediastino, paratraqueal direito, infracarinal, pulmão.

4.3 Coleta de saliva

A saliva do grupo irradiado foi coletada no próprio Centro Infantil Boldrini, no período da manhã, entre as 9:00 e as 10:30h para evitar variações quanto a ritmo circadiano, pelo menos 1 hora após a refeição (Pontes et al., 2004). A coleta foi realizada um dia antes do início do tratamento radioterápico (*baseline*), ao completar 1000 cGy e 2000 cGy de radiação e ao completar 1, 2 e 3 meses após o final do tratamento radioterápico, resultando em 06 fases do estudo, conforme mostra a figura 1. Primeiramente era realizada a coleta da saliva não estimulada (SNE). Os voluntários foram instruídos a depositar por 10 minutos toda a saliva formada em um tubo do tipo Falcon® (BD Biosciences. California, USA) de 15 mL. Depois era coletada a saliva estimulada (SE) com Parafilm® (Sigma Chemical Company. Missouri, EUA). Os voluntários foram instruídos a mastigar o Parafilm®, a saliva formada nos primeiros 30 segundos foi descartada nos 05 minutos subsequentes toda a saliva formada foi coletada em outro tubo Falcon®. As amostras de saliva foram mantidas sob refrigeração (2 a 8°C) em caixa térmica contendo gelo até a chegada ao laboratório do departamento de Odontologia Infantil da FOP - UNICAMP. A seguir, as amostras foram centrifugadas a 12000 rpm por 10 minutos e armazenadas a -70°C até as análises bioquímicas. Para os voluntários do grupo controle, as coletas foram realizadas da mesma forma, porém em um único momento, em escolas da rede pública da cidade de Piracicaba – SP.

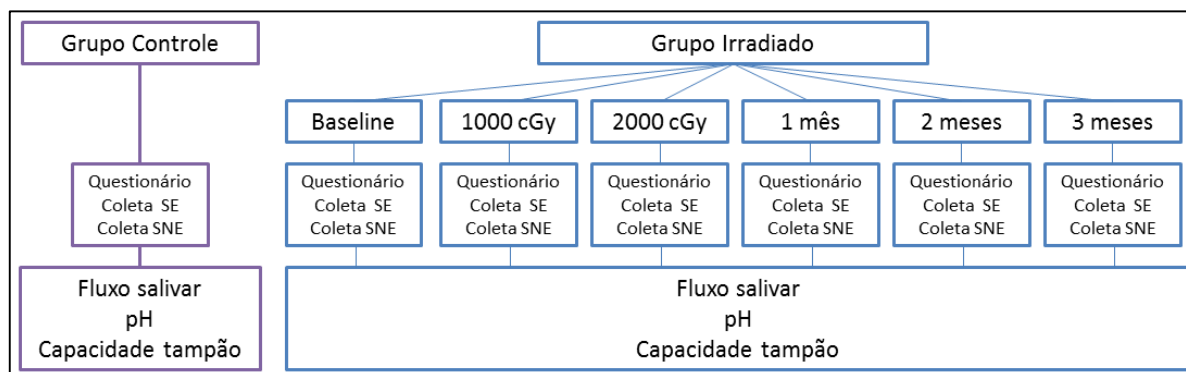


Figura 1. Delineamento experimental.

4.4 Determinação do fluxo salivar

O fluxo salivar foi estimado pela divisão do volume de saliva coletado, em mililitros, pelo tempo de coleta, sendo 10 minutos para saliva não estimulada e 5 minutos para saliva estimulada. Os resultados obtidos foram expressos em mililitros por minuto (mL/min) (Mulic et al, 2012).

4.5 Determinação do pH e capacidade tampão

Para determinação do pH inicial, alíquotas de 1 mL de saliva foram colocadas em eppendorfs, e o pH foi aferido por microeletrodo Accumet® MicroProbe™ combination electrode, flexible stem 6" L (Cole Parmer International. Illinois, USA) acoplado a peagâmetro previamente calibrado com padrões de pH 7 e 4. Para a avaliação da capacidade tampão, o método descrito por Bouchoucha et al. (1997), foi ajustado para o volume de 01 mL de saliva, então incrementos de 10 µL de ácido clorídrico a 0,25 M foram adicionados a estas alíquotas monitoradas por microeletrodo. A cada incremento, o tubo era agitado e o pH determinado, obtendo-se uma curva de queda de pH. O resultado foi expresso pelo cálculo da área sobre a curva (ASC) utilizando-se o software Excel, resultando num valor em pH x mmol de HCl.

4.6 Avaliação da qualidade de vida

Foi empregado a versão brasileira do questionário QLQ – H&N35 (*Quality of Life – Head and Neck module*) desenvolvido pela EORTC (Anexo IV) para avaliação da qualidade de vida. O questionário foi aplicado em todas as fases do estudo, anteriormente a cada coleta de saliva, ou seja, um dia antes do início do tratamento radioterápico (*baseline*), ao completar 1000 cGy e 2000 cGy de radiação e ao completar 1, 2 e 3 meses após o final do tratamento radioterápico, para posterior comparação dos resultados com as alterações salivares. Foram desconsideradas do questionário duas questões relacionadas ao contato sexual, questões essas irrelevantes devido à idade dos voluntários. A interpretação dos escores, que variam de 1 a

4, foi realizada conforme a formula abaixo, seguindo a recomendação da EORTC obtendo-se valores em porcentagem que representam a intensidade dos sintomas.

$$\frac{(\Sigma / n) - 1}{3} \times 100$$

Onde: Σ = somatória dos escores respondidos pelo voluntário nas questões relativas ao domínio e n = número de questões relativas ao domínio.

4.7 Análise estatística

Foi realizado teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos resultados. Observou-se que os resultados obtidos para as variáveis independentes fluxo salivar, pH e capacidade tampão da saliva apresentam distribuição normal. A partir de então, foi realizada análise de variância um critério, seguida do teste de Tukey para avaliação das diferenças estatísticas entre o grupo de pacientes com Linfoma de Hodgkin e aqueles do grupo controle, e entre as fases de tratamento para o grupo com Linfoma de Hodgkin. Já os resultados obtidos pelo questionário apresentaram distribuição anormal. Dessa forma, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste se Student-Newman-Keuls para avaliação das diferenças estatísticas. Além disso, foi realizada a análise de correlação de contingência C para avaliar a correlação entre os resultados obtidos no questionário e as variáveis fluxo salivar, pH e capacidade tampão da saliva. Para todas as análises, foi estabelecido um limite de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Fluxo salivar

Podemos observar na figura 2 e nas tabelas 3 e 4 os resultados obtidos para o fluxo salivar não estimulado (FSNE) e estimulado (FSE), respectivamente. A análise da figura 2 evidencia que no *baseline*, o FSNE do grupo irradiado não diferiu daquele do grupo controle ($p > 0,05$). Após a dose de 1000 cGy ($0,17 \pm 0,07$ mL/min) e após 1 mês do final da radioterapia ($0,14 \pm 0,10$ mL/min), o FSNE foi significativamente menor do que aquele apresentado pelo grupo controle ($p = 0,0065$). Entretanto, não houve diferença entre o FSNE dessas fases e de nenhuma das outras fases experimentais (Tabela 3).

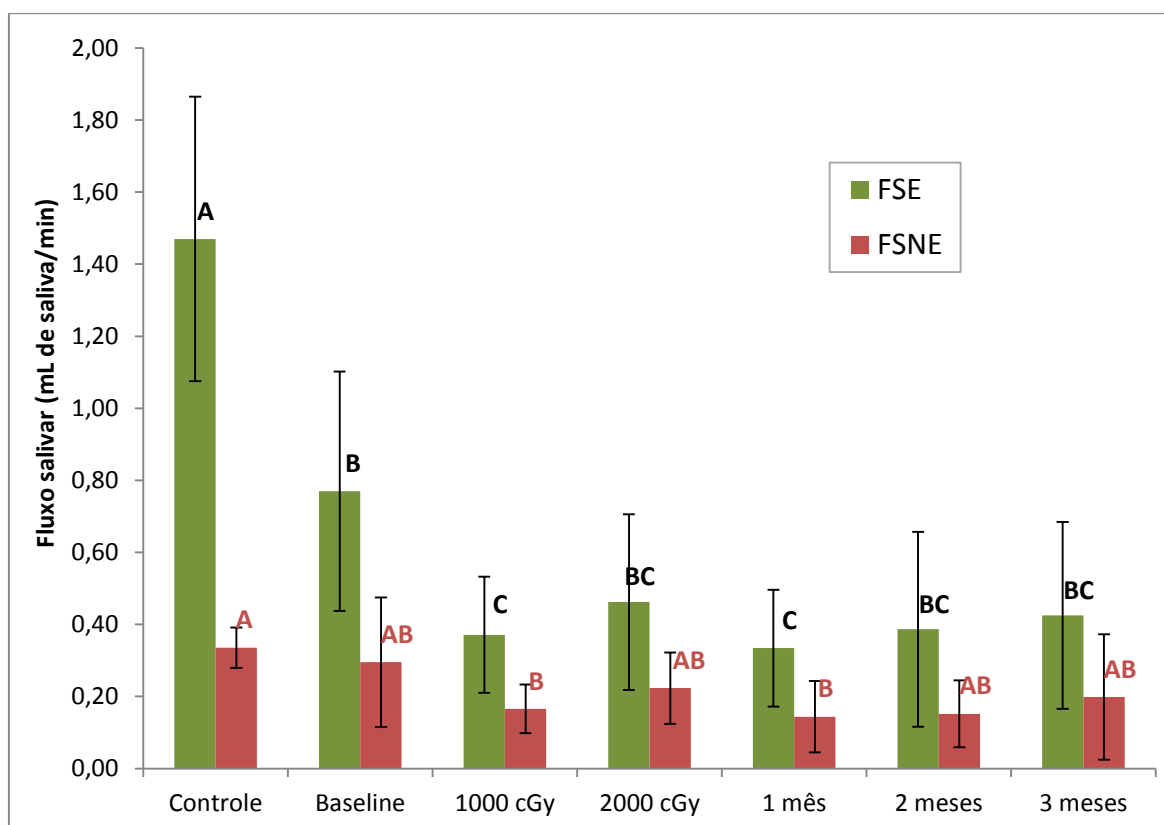


Figura 2. Fluxo salivar estimulado (FSE) e não estimulado (FSNE).

Para o fluxo salivar estimulado (FSE), a figura 2 evidencia que no *baseline* ($0,77 \pm 0,33$ mL/min), após 1000 cGy e após 1 mês, (respectivamente $0,37 \pm 0,16$ e $0,33 \pm 0,16$ mL/min) o FSE foi significativamente menor ($p < 0,0001$) que aquele observado para o

grupo controle ($1,47 \pm 0,39$ mL/min). Observa-se também que não houve diferença significativa entre o *baseline* e 2000 cGy, 2 e 3 meses (Tabela 4).

Tabela 3. Médias e desvios padrão para as variáveis fluxo salivar (ml/min), pH e ASC (pH x mmmol HCl) da saliva não estimulada.

Grupo Controle		Grupo Irradiado					
		<i>Baseline</i>	1000 cGy	2000 cGy	1 mês	2 meses	3 meses
Fluxo Salivar	$0,34 \pm 0,06$ a	$0,29 \pm 0,18$ ab	$0,17 \pm 0,07$ b	$0,22 \pm 0,10$ ab	$0,14 \pm 0,10$ b	$0,15 \pm 0,09$ ab	$0,19 \pm 0,17$ ab
pH inicial	$8,19 \pm 0,10$ a	$7,73 \pm 0,69$ ab	$7,30 \pm 0,85$ ab	$7,57 \pm 0,79$ ab	$7,74 \pm 0,48$ ab	$7,10 \pm 0,99$ ab	$7,01 \pm 0,73$ b
ASC	$282,60 \pm 24,46$ a	$247,94 \pm 75,63$ ab	$217,13 \pm 37,02$ ab	$186,85 \pm 59,52$ b	$225,39 \pm 77,65$ ab	$289,95 \pm 38,18$ ab	$276,75 \pm 35,69$ ab

* Letras distintas indicam diferença estatística entre os grupos de estudo.

Tabela 4. Médias e desvios padrão para as variáveis fluxo salivar (ml/min), pH e ASC (pH x mmmol HCl) da saliva estimulada.

Grupo Controle		Grupo Irradiado					
		<i>Baseline</i>	1000 cGy	2000 cGy	1 mês	2 meses	3 meses
Fluxo Salivar	$1,47 \pm 0,39$ a	$0,77 \pm 0,33$ b	$0,37 \pm 0,16$ c	$0,46 \pm 0,24$ bc	$0,33 \pm 0,16$ c	$0,39 \pm 0,27$ bc	$0,42 \pm 0,26$ bc
pH inicial	$8,34 \pm 0,64$ a	$8,51 \pm 0,62$ ab	$7,92 \pm 0,45$ abc	$8,11 \pm 0,57$ a	$7,70 \pm 0,40$ c	$7,60 \pm 0,59$ ac	$7,68 \pm 0,47$ c
ASC	$439,00 \pm 7,08$ a	$438,90 \pm 59,91$ ac	$290,21 \pm 92,72$ bc	$322,33 \pm 77,67$ b	$362,43 \pm 102,47$ a	$341,10 \pm 36,49$ a	$319,55 \pm 85,40$ a

* Letras distintas indicam diferença estatística entre os grupos de estudo.

5.2 pH e capacidade tampão

Pode-se observar na figura 3 e nas tabelas 3 e 4, os resultados de pH inicial obtidos para saliva não estimulada (SNE) e estimulada (SE), respectivamente. Para a saliva coletada pelo método não estimulado, após 3 meses do final da radioterapia ($7,01 \pm 0,73$), o pH foi significativamente menor ($p = 0,0240$) que aquele obtido para o grupo controle ($8,19 \pm 0,10$). No entanto, o pH da saliva não estimulada dos voluntários nas demais coletas (*baseline*), 1000 cGy, 2000 cGy, 1 mês e 2 meses) não diferiu daquele da saliva do grupo controle e da coleta após 3 meses (Tabela 3).

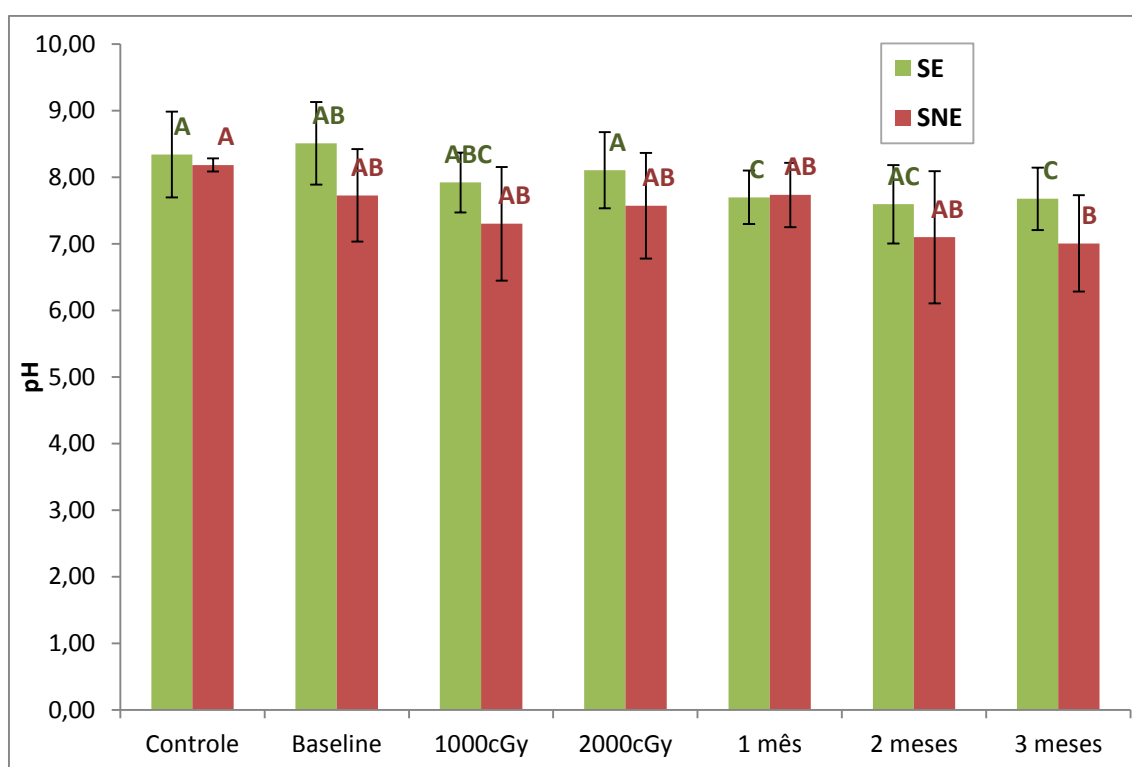


Figura 3. pH inicial da saliva estimulada (SE) e não estimulada (SNE).

De acordo com a figura 3 e a tabela 4, o pH da saliva estimulada coletada no *baseline* não diferiu significativamente daquele obtido para o grupo controle. Por outro lado, o pH salivar observado após 1 e 3 meses (respectivamente $7,70 \pm 0,40$ e $7,68 \pm 0,47$) foi significativamente menor quando comparado ao grupo controle e ao *baseline* do grupo de irradiado (respectivamente, $8,34 \pm 0,64$ e $8,51 \pm 0,62$). Além disso, o pH salivar obtido após 1 e 3 meses foi significativamente menor que aquele encontrado após a dose de 2000 cGy ($p = 0,005$).

A figura 4 mostra os resultados de área sob a curva (ASC) de titulação que representam a capacidade tampão da SNE e da SE, também expostos nas tabelas 3 e 4. Conforme a tabela 3, observa-se que a ASC para a SNE coletada no *baseline*, após a dose de 1000 cGy e após 1, 2 e 3 meses não diferiu do grupo controle. Já após a dose de 2000 cGy ($186,85 \pm 59,52$) a ASC foi significativamente menor ($p = 0,0065$) que aquela observada para o grupo controle ($282,60 \pm 24,46$).

A análise da tabela 4 mostra que ASC da saliva estimulada coletada no *baseline* e após 1, 2 e 3 meses, não diferiu daquela obtida para o grupo controle. Por outro lado, as médias da capacidade tampão da saliva coletada após as doses de 1000 e 2000 cGy (respectivamente $290,21 \pm 92,72$ e $322,33 \pm 77,67$) foram significativamente menores que aquela encontrada para o grupo controle e para as coletas após 1, 2 e 3 meses. Além disso, a capacidade tampão observada no *baseline* diferiu estatisticamente ($p < 0,01$) daquela obtida na saliva após a coleta de 2000 cGy mas não diferiu do valor observado após a dose de 1000 cGy.

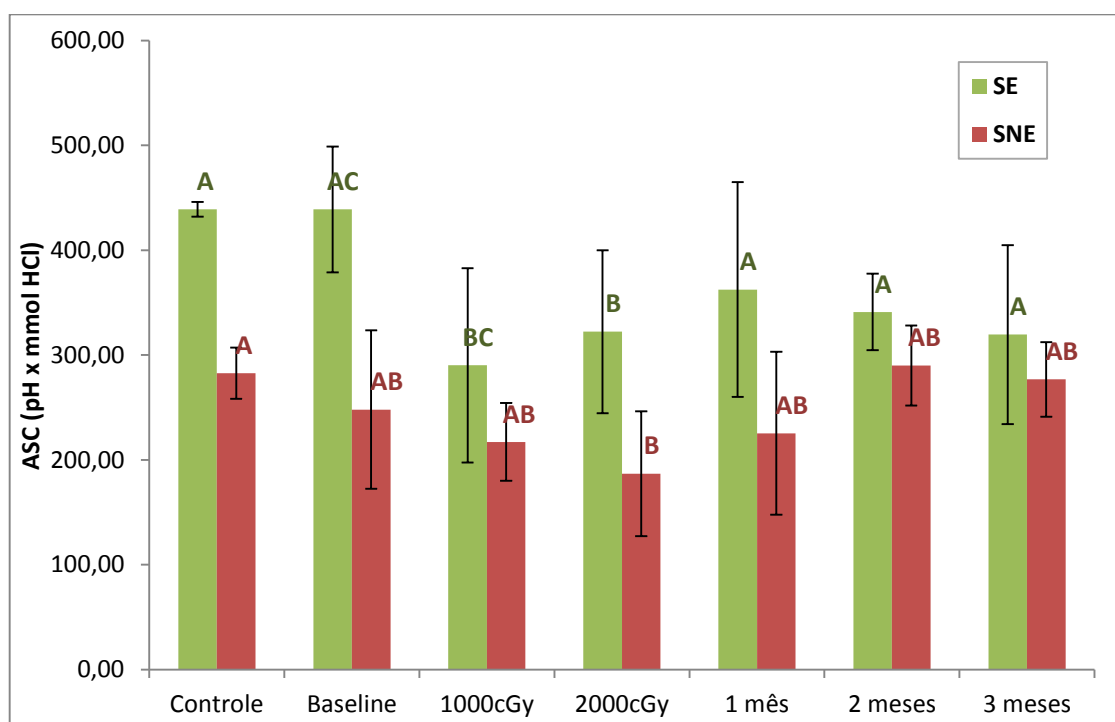


Figura 4. Área sob a curva de titulação (ASC) da saliva estimulada (SE) e não estimulada (SNE).

5.3 Qualidade de vida

Os resultados obtidos pela análise do questionário EORTC QLQ – H&N35 estão apresentados na tabela 5. Pode-se observar que apenas para as categorias dor e sensação de boca seca houve diferença estatística entre as fases de tratamento. Os voluntários do grupo irradiado relataram menor intensidade de dor (sensação de ardência, do nos maxilares e na garganta) após o período de radioterapia, ou seja após 1, 2 e 3 meses do que no *baseline* e nas doses de 1000 e 2000 cGy de radiação ($p = 0,02$). No que diz respeito à xerostomia, as porcentagens de intensidade de sensação de boca seca relatada pelos voluntários por meio do questionário foram significativamente maiores durante a radioterapia, ou seja, após as doses de 1000 e 2000 cGy (respectivamente 40,74 e 37,04%) do que as do grupo controle (6,67%). O resultado de nenhuma das fases diferiu do *baseline*.

5.4 Correlação de contingência C

As tabelas 6 e 7 mostram os resultados da análise de correlação entre os domínios dor e xerostomia do questionário e as variáveis fluxo salivar, pH e capacidade tampão da saliva estimulada e não estimulada. Para a saliva não estimulada, observa-se que houve correlação entre dor e xerostomia e todas as variáveis estudadas em todas as fases do estudo exceto para pH x Dor na avaliação após 2000 cGy. Para a saliva estimulada, só não observou-se correlação entre pH x Dor na avaliação de 2000 cGy e de 2 meses. Observando-se o coeficiente de contingência, pode-se perceber que as variáveis de fluxo salivar e pH foram mais fortemente associadas aos domínios dor e xerostomia que a ASC.

Tabela 5. Mediana e desvios interquartílicos da porcentagem de intensidade das sensações para cada domínio do questionário EORTC H&N35. [#]

	Grupo Controle	Grupo Irradiado					
		<i>Baseline</i>	1000 cGy	2000 cGy	1 mês	2 meses	3 meses
Dor *	9,17 ± 12,50 a	6,67 ± 14,59 ab	10,19 ± 0,00 a	16,67 ± 16,67 a	0,00 ± 0,00 b	4,76 ± 8,33 b	5,56 ± 9,52 b
Deglutição	4,17 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	8,33 ± 25,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 8,33 a
Sentidos	3,33 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 16,67 a	8,33 ± 16,67 a	0,00 ± 16,67 a	0,00 ± 8,33 a
Fala	0,00 ± 0,00 a	6,67 ± 11,11 a	2,47 ± 0,00 a	4,94 ± 11,11 a	1,39 ± 0,00 a	1,59 ± 0,00 a	1,23 ± 16,67 a
Alimentação	1,67 ± 0,00 a	8,33 ± 14,59 a	13,89 ± 8,34 a	12,04 ± 16,67 a	8,33 ± 16,67 a	4,76 ± 8,33 a	2,78 ± 0,00 a
Contato social	1,33 ± 0,00 a	6,67 ± 6,67 a	2,22 ± 0,00 a	4,44 ± 6,67 a	3,33 ± 6,67 a	0,95 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a
Problemas dentários	6,67 ± 0,00 a	4,76 ± 0,00 a	2,56 ± 0,00 a	5,13 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	6,06 ± 16,67 a	6,06 ± 0,00 a
Trismo	3,33 ± 0,00 a	3,33 ± 0,00 a	11,11 ± 33,33 a	14,81 ± 33,33 a	0,00 ± 0,00 a	4,76 ± 0,00 a	3,70 ± 0,00 a
Xerostomia **	6,67 ± 0,00 b	16,67 ± 33,33 ab	40,74 ± 66,67 a	37,04 ± 33,33 a	25,00 ± 33,33 ab	28,57 ± 16,67 ab	25,93 ± 0,00 ab
Saliva espessa	10,00 ± 25,00 a	0,00 ± 0,00 a	18,52 ± 33,33 a	18,52 ± 33,33 a	16,67 ± 33,33 a	28,57 ± 33,33 a	18,52 ± 33,33 a
Tosse	10,00 ± 0,00 a	23,33 ± 33,33 a	11,11 ± 33,33 a	7,41 ± 0,00 a	12,50 ± 33,33 a	9,52 ± 16,67 a	3,70 ± 33,33 a
Mal-estar	0,00 ± 0,00 a	5,56 ± 0,00 a	9,09 ± 33,33 a	3,03 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a
Geral	5,56 ± 6,55 a	6,55 ± 3,57 a	10,98 ± 7,15 a	4,76 ± 2,98 a	6,15 ± 1,19 a	4,63 ± 2,38 a	4,05 ± 0,00 a

[#] Letras distintas indicam diferença estatística entre os grupos de estudo.

* Dor: p = 0,02

** Sensação de boca seca: p = 0,0414

Tabela 6. Valores do coeficiente de contingência e da probabilidade estatística entre os domínios e as variáveis fluxo (FNSE), pH e capacidade tampão (ASC) para saliva não estimulada.

Domínios	Grupo Controle			Grupo Irradiado																	
				Baseline			1000 cGy			2000 cGy			1 mês			2 meses			3 meses		
	FSNE	pH	ASC	FSNE	pH	ASC	FSNE	pH	ASC	FSNE	pH	ASC	FSNE	pH	ASC	FSNE	pH	ASC	FSNE	pH	ASC
Xerostomia	,6438	,6246	,2691	,5953	,5409	,232	,4568	,5004	,244	,4225	,4028	,2456	,5717	,5397	,2368	,5283	,473	,2586	,3323	,3965	,2307
	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
Dor	,4718	,4257	,1427	,5474	,5037	,163	,4012	,3865	,2224	,324	,1686	,2492	,5474	,6196	,2632	,6064	,402	,1494	,5601	,4642	,1782
	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	,0088	,009	<,001	,0105	,3398	<,001	,0018	<,001	<,001	<,001	,002	,0115	<,001	,009	<,001
NS																					

Tabela 7. Valores do coeficiente de contingência e da probabilidade estatística entre os domínios e as variáveis fluxo (FSE), pH e capacidade tampão (ASC) para saliva estimulada.

Domínios	Grupo Controle			Grupo Irradiado																	
				Baseline			1000 cGy			2000 cGy			1 mês			2 meses			3 meses		
	FSE	pH	ASC	FSE	pH	ASC	FSE	pH	ASC	FSE	pH	ASC	FSE	pH	ASC	FSE	pH	ASC	FSE	pH	ASC
Xerostomia	,6523	,6238	,2334	,6871	,6446	,1686	,6549	,5762	,2614	,5845	,5485	,1301	0	,6344	,2349	,6973	,5238	,2211	,6402	,6233	,218
	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	< 0,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
Dor	,4431	,4271	,1201	,5263	,5118	,1185	,4423	,3082	,1593	,3728	,2407	,1506	0	,6227	,3126	,5255	,4386	,1008	,5035	,4418	,1278
	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	,009	,0227	<,001	,006	,0582	<,001	10000	<,001	<,001	,0042	,057	,0208	,0019	,0016	<,001
NS																	NS				

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que o fluxo salivar não estimulado no grupo controle e no *baseline* do grupo irradiado apresentou-se, como esperado, dentro do padrão de normalidade (0,25 a 0,35 mL/min) conforme descrito por Tenovuo et al. (1997), e sem diferença estatística entre ambos. Este resultado evidencia que quanto ao fluxo salivar não estimulado, antes da radioterapia, as crianças com linfoma do grupo irradiado encontravam-se nas mesmas condições que aquelas do grupo controle. Adicionalmente, o fluxo salivar avaliado no grupo irradiado em todas as outras fases experimentais apresentou valores abaixo da normalidade, que variaram de 0,14 a 0,22 mL/min. A análise estatística mostrou que houve diferença significativa entre o fluxo salivar não estimulado do grupo controle, e aquele obtido após 1000 cGy de radioterapia e 1 mês pós tratamento, no entanto não foi observada diferença entre essas fases e o *baseline*. Os resultados desta pesquisa mostraram também que após a dose de 2000 cGy, o fluxo salivar não estimulado não diferiu dos demais grupos. Se considerarmos que esta variável apresentaria um comportamento dose-dependente (Lee et al., 2006; Murdoch-Kinch et al., 2008), ou seja, quanto maior a dose maior o efeito sobre este parâmetro salivar, este resultado não era esperado uma vez que já após a dose de 1000 cGy ocorreu redução significativa do fluxo salivar não estimulado. Este resultado pode ser parcialmente explicado pela alta variabilidade dos dados expressa por um coeficiente de variação de 45%, que pode estar associada à amplitude da faixa etária dos voluntários (6 a 16 anos) e/ou ao pequeno número amostral.

Já o fluxo salivar estimulado é considerado normal entre 1 e 3 mL/min (Tenovuo et al., 1997). Sendo assim, de acordo com os resultados obtidos, somente aqueles obtidos para o grupo controle encontraram-se dentro do padrão de normalidade ($1,47 \pm 0,39$ mL/min). Ao contrário do observado para saliva não estimulada, o fluxo salivar no *baseline* do grupo irradiado, diferiu estatisticamente do controle e apresentou valores abaixo da faixa de normalidade ($0,77 \pm 0,33$ mL/min), sugerindo que ocorreu uma redução do fluxo salivar previamente à radioterapia. A esse respeito, não se tem conhecimento de estudos que tenham mostrado a redução do fluxo salivar como consequência do próprio linfoma de Hodgkin. Sendo assim, apesar de as coletas de saliva do *baseline* do presente estudo terem sido realizadas numa média de 33 dias após o final do último ciclo de quimioterapia, o que pode ser considerado um período de *wash-out*,

este resultado pode ter ocorrido provavelmente, devido aos medicamentos empregados na quimioterapia (Tschope et al., 2010). No entanto, no estudo desenvolvido por Karolewska et al. (2008), os autores mostraram que em crianças de 3 a 17 anos com leucemia, o fluxo salivar após a quimioterapia não diferiu do mesmo antes do tratamento quimioterápico. Porém, alguns dos medicamentos administrados no tratamento de crianças com leucemia (Etoposido, Vincristina, Oxorrubicina, Citarabina, Tioguanina, Metotrexato, Ciclofosfamida, Asparaginase e Mercaptopurina) foram diferentes daqueles que os voluntários do presente estudo foram submetidos (Vincristina, Procarbazina, Prednisona, Oxorrubicina, Etoposido e Ciclofosfamida).

Esta redução do fluxo salivar observada no *baseline*, ou seja entre o tratamento quimioterápico e o radioterápico pode estar associada a depressão. Sendo que, Myers et al. (2014) observaram que após o final do tratamento quimioterápico (aproximadamente após 6 meses do diagnóstico) os níveis de depressão de crianças tratadas de leucemia se mostraram superiores ao inicial (1 mês após o diagnóstico).

Nas demais fases, o fluxo salivar estimulado apresentou valores abaixo da normalidade, variando de 0,33 a 0,46 mL /min. Além disso, após 1000 cGy de radiação e 1 mês de acompanhamento, o fluxo salivar diferiu significativamente do grupo controle e do *baseline*. Ou seja, os resultados do fluxo salivar revelam que a radioterapia reduziu o fluxo salivar estimulado até 1 mês após o fim do tratamento radioterápico. Estudo presente na literatura associou a redução do fluxo salivar estimulado decorrente do tratamento radioterápico à alterações estruturais (ecotextura, ecogenicidade, tamanho e margens) nas glândulas salivares presentes na direção do feixe de radiação (Imanimoghaddam et al., 2012). Dessa forma, pode-se sugerir que o protocolo de radiação GPOH - HD 95, ao qual os voluntários com linfoma foram submetidos, quando envolve a região cervical, causa alterações nestas nas glândulas salivares, que afetam o fluxo salivar.

Ainda a respeito da saliva estimulada, o fluxo salivar após 2 e 3 meses não diferiu daquele do *baseline*, o que evidencia a reversibilidade do efeito da radioterapia na redução do fluxo salivar. Esse achado corrobora aquele descrito por Murdoch-Kinch et al. (2008), autores que mostraram que a redução do fluxo salivar causada por doses de radioterapia inferiores a 3.900 cGy, como é caso do nosso estudo, é temporária. Embora após a dose de 2000 cGy tenha ocorrido uma redução de 40,25% no fluxo salivar estimulado quando comparado ao *baseline*, não foi observada diferença significativa entre esses dois grupos.

Este resultado pode ser explicado pela alta variabilidade observada para os resultados de fluxo salivar após a dose de 2000 cGy (52%).

A interpretação dos dados do questionário EORTC H&N35 evidenciou que os voluntários submetidos à radioterapia relataram maior sensação de boca seca durante o tratamento radioterápico, ou seja, após as doses de 1000 e 2000 cGy, período em que o fluxo salivar esteve abaixo da normalidade (respectivamente, $0,17 \pm 0,07$ e $0,22 \pm 0,10$ mL/min para saliva não estimulada e $0,37 \pm 0,16$ e $0,46 \pm 0,24$ mL/min para saliva estimulada). Esse achado foi comprovado nesta pesquisa uma vez que observou-se uma correlação negativa significativa entre o fluxo salivar e as sensações de dor e de boca seca (xerostomia) relatadas pelos voluntários. A este respeito, Al-Nawas et al. (2006) avaliaram pacientes adultos (média de 59 anos de idade) submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço por mais de 90 dias (dose de 16.200 cGy) e que apresentavam fluxo salivar não estimulado inferior a 0,20 mL/min e sua correlação com a qualidade de vida, através do questionário EORTC QLQ – H&N35, o mesmo questionário utilizado no presente estudo. Os autores concluíram que o fluxo salivar reduzido ($<0,20$ mL/min), assim como no presente estudo, esteve associado ao sintoma de boca seca. Porém, esses autores observaram significância estatística também para os sintomas de dificuldade de deglutição e alimentação em público. Isso pode ter ocorrido provavelmente por que estes autores empregaram uma dose 7,7 vezes maior que a empregada na presente pesquisa, a qual foi de apenas 2100 cGy. No entanto, nossos resultados mostram diferença estatística para a intensidade de dor, a qual não foi observada no estudo de Al-Nawas et al. (2006). Sugere-se que o sintoma de dor seja decorrente de mucosite (Tomlinson et al., 2011) observada em 40% dos pacientes após 2000 cGy de radiação.

Com relação ao pH da saliva não estimulada, os resultados obtidos no presente estudo, mostram que a saliva coletada após 3 meses do final da radioterapia apresentou valores significantemente menores que a do grupo controle. Estudo desenvolvido por Pajari et al. (1989) observou que uma dose de radiação média de 2400 cGy em crianças de 2 a 4 anos com câncer em geral reduziu significativamente o pH inicial da saliva não estimulada de 7,7 para 7,3, quando avaliadas cerca de 2,8 anos após o final do tratamento radioterápico. No presente estudo não foi realizado um acompanhamento tão longo, entretanto pode-se observar um efeito tardio na redução do pH, que pode ser que permaneça por um período maior.

Para a saliva estimulada, observou-se redução significativa do pH em relação ao grupo controle e ao *baseline* apenas nas coletas após 1 e 3 meses do final da radioterapia.

Sabe-se que crianças com atividade de cárie possuem o pH salivar mais baixo quando comparado aquele de crianças livres de cárie (Tulunoglu et al., 2006). Considerando que as crianças sobreviventes do câncer que passaram por tratamento radioterápico possuem maior risco à cárie dental (Avsar et al., 2007), sugere-se que tenha ocorrido atividade de cárie posterior ao término da radioterapia, a qual seria responsável pela redução o pH. No entanto, não se observou esta redução após 2 meses embora numericamente o pH tenha sido menor. Este resultado ocorreu provavelmente pela variação maior dos dados nesta fase do experimento. Apesar da queda no pH salivar, após 1 e 3 meses do final da radioterapia, em todas as fases experimentais, o mesmo esteve dentro ou acima do padrão de normalidade descrito por Goldman e Bennet (2002) como sendo entre 5,6 a 7,0 quando da saliva não estimulada, e aumentando com a estimulação até um pH máximo de 8,0.

Os resultados desta pesquisa mostraram que houve correlação negativa entre o pH salivar e a intensidade da sensação de boca seca e dor relatada pelos voluntários através do questionário. Entretanto, o pH inicial nem sempre é o parâmetro que melhor representa o pH salivar, uma vez que este sofre variações, principalmente quando da ingestão de alimentos. Desta forma, a capacidade tampão parece fornecer informações mais precisas sobre as variações de pH. Neste contexto, Almstahl et al. (2001) comparam a capacidade tampão da saliva de pacientes com hipossalivação causada por radioterapia, Síndrome de Sjögren e causas idiopáticas. Estes autores observaram que os três grupos apresentaram capacidade tampão menor que o controle, entretanto, o menor valor foi observado para o grupo irradiado. Além disso, a capacidade tampão tem sido associada na literatura a sensação de boca seca em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (Pontes et al., 2004).

A saliva possui três sistemas tamponantes: carbonato, fosfato e proteínas. Os tampões carbonato e fosfato agem numa faixa de pH de 7,2 a 6,3, enquanto as proteínas, principalmente a anidrase carbônica VI, agem em um pH abaixo de 5 (Bardow et al., 2000). No presente estudo foi avaliada a capacidade tampão da saliva a partir do pH inicial até a obtenção do pH 4 abrangendo o espectro de ação de ambos os sistemas tampão. Os resultados apresentados mostram que a ASC da saliva não estimulada após 2000 cGy foi estatisticamente menor que aquela no grupo controle, porém não diferiu daquela das demais fases. Cheaib e Lussi (2013) observaram que a amilase age na faixa de pH 4 a 5 e contribui com 35% da capacidade tampão proteica. Nesse contexto, Pontes et al. (2004) observaram uma redução na atividade da amilase salivar após tratamento radioterápico de cabeça e pescoço quando comparada ao *baseline* e a um grupo controle, o que pode ser responsável pela redução da capacidade tampão. Para a saliva estimulada,

a ASC tanto após 1000 cGy, quanto após 2000 cGy foram significativamente menores que aquela observada para o grupo controle e para o acompanhamento pós radioterapia, e ainda, a ASC da saliva coletada após a dose de 2000 cGy diferiu estatisticamente do *baseline*. Os resultados sugerem que a radioterapia causa redução da capacidade tampão da saliva estimulada em doses acima de 1000 cGy. Esse achado corrobora o estudo de Pontes et al. (2004) no qual os autores observaram, em pacientes tratados de câncer da cabeça e pescoço com doses radioterápicas entre 5000 e 7000 cGy, que houve redução da capacidade tampão da saliva estimulada após o final do tratamento quando comparada com a capacidade tampão observada antes dessa terapia. Uma menor capacidade tampão significa que a saliva apresenta menor capacidade de neutralizar os ácidos resultantes do metabolismo bacteriano, ou seja, o pH demora mais para retornar ao normal, permanecendo ácido por mais tempo (Bouchoucha et al., 1997), o que pode ser responsável pela sensação de boca seca, dor e ardência bucal, uma vez que o presente estudo mostrou correlação entre a redução da capacidade tampão e o aumento da intensidade de xerostomia e dor. Entretanto, no presente estudo essa alteração mostrou-se reversível, uma vez que as ASC observadas 1, 2 e 3 meses pós-radioterapia não diferiram nem do *baseline*, nem do grupo controle. Isso pode ter ocorrido provavelmente devido a menor dose radioterápica a qual os voluntários do presente estudo foram submetidos quanto comparado ao estudo de Pontes et al. (2004).

Os resultados do presente estudo mostraram que a radioterapia reduziu o fluxo salivar, a capacidade tampão sem, no entanto, produzir alterações importantes no pH salivar. Estas modificações tiveram impacto na qualidade de vida dos voluntários evidenciado pelos relatos de sensação de boca seca e dor na cavidade bucal. Considerando a sobrevida favorável destes pacientes, fica evidente a importância do acompanhamento multidisciplinar do paciente oncológico infantil, incluindo o profissional cirurgião-dentista, com o objetivo de introduzir terapias que amenizem estes sintomas embora os mesmos pareçam ser temporários. Entretanto, sugere-se estudos com maior número amostral, e também que avaliem as propriedades salivares dos pacientes previamente, durante e após a quimioterapia e com um acompanhamento mais prolongado pós-radioterapia, fatores os quais foram limitações do presente estudo.

7 CONCLUSÃO

1. Pode-se concluir que o protocolo radioterápico ao qual os voluntários foram submetidos, causou redução do fluxo salivar e da capacidade tampão das crianças avaliadas durante a radioterapia.
2. Os efeitos da radioterapia nas propriedades salivares mostraram-se reversíveis após o final do tratamento para a capacidade tampão e após 1 mês de do final do tratamento para o fluxo salivar.
3. A redução do fluxo salivar e da capacidade tampão impactou negativamente a qualidade de vida das crianças no que se refere à sensação de boca seca e dor (sensação de ardência, do nos maxilares e na garganta) durante e após a radioterapia.

REFERÊNCIAS*

1. Almstahl A, Wikstrom M, Groenink J. Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of diferents origin. *Oral Microbiol Immunol*. 2001; 16(6): 34-52.
2. Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grötz KA. Quantifying Radioxerostomia: Salivary Flow Rate, Examiner's Score, and Quality of Life Questionnaire. *Strahlenther Onkol*. 2006; 182(1): 336–341.
3. Angelis R, Sant M, ColemanMP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1): 23-34.
4. Avsar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(1): 781-789
5. Bagherian A, Asadikaram G. Comparison of some salivary characteristics between children with and without early childhood caries. *Indian J Dent Res*. 2012; 23(5): 628-632.
6. Barbaro PM, Johnston K, Dalla-Pozza L, Cohn RJ, Wang YA, Marshall GM et al. Reduced incidence of second solid tumors in survivors of childhood Hodgkin's lymphoma treated without radiation therapy. *Annals of Oncology* 2011; 22(1): 2569–2574.
7. Bardow A, Moe D, Nyvad B, Nauntofte B. The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Arch Oral Biol*. 2000 Jan; 45(1): 01-12.

*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

8. Barros MH, Morais VL, Soares SM, Leite EP, Ramos SV. Late effects in Brazil: experience of the Cured Evaluation Program. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41(1): 361-367.
9. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the US and the world. *CA Cancer J Clinic.* 1990; 40(1): 355-367.
10. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, Graeff A, Boysen M, Evensen JF et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol.* 1999; 17(3): 1008-1019.
11. Bouchoucha M, Callais F, Renard P, Ekindjian OG, Cugnenc PH, Barbier JP. Relationship between acid neutralization capacity of saliva and gastro-esophageal reflux. *Arch Physiol Biochem.* 1997; 105(1): 19-26.
12. Cheaib ZI, Lussi A. Role of amylase, mucin, IgA and albumin on salivary protein buffering capacity: a pilot study. *J Biosci.* 2013; 38(2): 259-265.
13. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *British Journal of Haematology.* 2013; 163(1): 01-10.
14. Cunha-Cruz J, Scott J, Rothen M, Mancl L, Lawhorn T, Brossel K. Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. *JADA* 2013; 144(5): 31-40.
15. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer.* 2006; 107(11): 2525-2534.

16. Ferreira JMO, Klumbb CE, Reis RS, Santos MO, Oliveira JFP, Camargo B et al. Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: First report from Brazil. *Cancer Epidemiology* 2012; 36(1): 221-226.
17. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCare-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 35-47.
18. Goldman L, Bennet JC. *Tratado de Medicina Interna*. 21. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002. p.1069-1085.
19. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51(1): 15-36.
20. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(1): 1-7.
21. Hara A, Lussi A, Zero D. Biological Factors. *Dent Erosion.* 2006; 20(1): 88-99.
22. Harriss NL, Jaffe ES, Stein H, Chan JK, Cleary ML, Delsol G et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(1): 1361-1392.
23. Harriss NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999; 17(12): 3835-3849.

24. Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent*. 2011; 35(3): 319-323.
25. Henry M, Savasan S. Controversies in the Role of Radiotherapy in the Treatment of Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Indian J Pediatr*. 2013; 80(10): 863–869.
26. Hong CHL, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS *et al*. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010; 18(1): 1007–1021.
27. Imanimoghaddam M, Rahrooh M, Tafakhori Z, Zahedanaraki S, Homaeieshandiz F. Changes of parotid and submandibular glands caused by radiotherapy—an ultrasound evaluation. *Dentomaxillofacial Radiology* 2012; 41(1): 379–384.
28. Karolewska E, Konopka T, Pupek M, Chybicka A, Mendak M. Antibacterial potential of saliva in children with leukemia. *OOOOE*. 2008; 105(6): 739-744.
29. Lee SH, Kim TH, Kim JY, Park SY, Pyo HR, Shin KH *et al*. Evaluation of parotid gland function following intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Cancer Res Treat*. 2006; 38(2): 84-91.
30. Lee TF, Chao PJ, Wang HY, Hsu HC, Chang P, Chen WC. Normal tissue complication probability model parameter estimation for xerostomia in head and neck cancer patients based on scintigraphy and quality of life assessments. *BMC Cancer*. 2012; 12(4): 567-576.

31. Lendenmann U, Grogan J, Oppenheim FG. Saliva and dental pellicle – a review. *Adv Dent Res*. 2000; 14(1): 22-28.
32. Lussi A, Jaeggi T. Chemical factors. *Dental Erosion*. 2006; 20(1): 77-87.
33. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. 2008; 46(2): 175-198.
34. Myers RM, Balsamo L, Lu X, Devidas M, Hunger SP, Carroll WL, et al. A Prospective Study of Anxiety, Depression, and Behavioral Changes in the First Year After a Diagnosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia - A Report From the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2014 Jan 28. doi: 10.1002/cncr.28578. [Epub ahead of print]
35. Moretto F, Rampino M, Munoz F, Redda MGR, Reali A, Balcet V, et al. Conventional 2D (2DRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal cancer treatment. *Radiol Med*. 2014. [Epub ahead of print]
36. Mulic A, Tveit AB, Songe D, Sivertsen H, Skaare AB. Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. *BMC Oral Health* 2012; 12(1): 1-8.
37. Murdoch-Kinch C, Kim HM, Vineberg KA, Jonathan AS, Avraham E. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008; 72(2): 373–382.
38. Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81(2): 172-176.

39. Ou-Yang L, Chang P, Tsai A, Jaing T, Lin S. Salivary microbial counts and buffer capacity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ped Dent*. 2010; 32(2): 218-222.
40. Pajari U, Poikonen K, Larmas M, Lanning M. Salivary immunoglobulins, lysozyme, pH, and microbial counts in children receiving anti-neoplastic therapy. *Scand J Dent Res*. 1989; 97(2): 171-177.
41. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988; 42(1): 511-520.
42. Pontes CB, Polizello ACM, Spadaro ACC. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. *Bras Oral Res*. 2004; 18(1): 69-74.
43. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Childhood cancer incidence in Brazil. *Rev Bras Cancerol*. 2007; 53(1): 5-15.
44. Rubira CMF, Devides NJ, Úbeda LT, Bortolucci-Jr AG, Lauris JR, Rubira-Bullen IRF et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res*. 2007; 21(3): 272-277.
45. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med*. 1996; 334(19): 1238-1248
46. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001–7. *British Journal of Haematology* 2013; 163(4): 465–477.

47. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103(1): 1457–1467.
48. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer*. 1998; 34(5): 694-698.
49. Tenovuo J. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997; 25(1): 82-86.
50. Tomlinson D, Ethier MC, Judd P, Doyle J, Gassas A, Naqvi A, et al. Reliability and construct validity of the oral mucositis daily questionnaire in children with cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 383-388.
51. Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quint Int* 2010; 41(4): 321-333.
52. Tulunoglu O, Demirtas S, Tulunoglu I. Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age, and gender. *Int J Ped Dent* 2006; 16(1): 186–191.
53. Vartanian JG, Carvalho AL, Furia CLB, Junior GC, Rocha CN, Sinitcovisky IML, et al. Questionnaires validated in the Brazilian population for evaluation of the Quality of Life in patients with head and neck câncer. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço* 2007; 36(2): 108-115.



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa **"Fluxo salivar, capacidade tampão e composição bioquímica da saliva de crianças do centro infantil Boldrini portadoras de linfoma"**, protocolo nº 015/2012, dos pesquisadores Lenita Marangoni Lopes e Marínés Nobre dos Santos Uchôa, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 13/06/2012.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project **"Flow rate, buffer capacity and biochemistry composition of the saliva of children with lymphoma in Boldrini center"**, register number 015/2012, of Lenita Marangoni Lopes and Marínés Nobre dos Santos Uchôa, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 06/13/2012.

Livia M A Tenuta

Profa. Dra. Livia Maria Andalo Tenuta
Secretária
CEP/FOP/UNICAMP

Ms. J

Prof. Dr. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

Anexo II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “FLUXO SALIVAR, CAPACIDADE TAMPÃO E COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA DA SALIVA DE CRIANÇAS DO CENTRO INFANTIL BOLDRINI PORTADORAS DE LINFOMA”.

Esta pesquisa tem como responsável a Profa. Marinês Nobre dos Santos Uchôa, a Dra. Regina Holanda Mendonça, e a aluna de Mestrado Lenita Marangoni Lopes, que fará o convite para participação na pesquisa, a apresentação do TCLE e a obtenção do consentimento pelo voluntário.

Pesquisadores: *Lenita Marangoni Lopes, Marinês Nobre dos Santos Uchôa, Regina Holanda Mendonça.*
Justificativa

A saliva é um importante fator de proteção de doenças bucais devido a várias propriedades. Entretanto, a radioterapia na região de cabeça e pescoço utilizada no tratamento de câncer pode afetar a produção e composição de saliva, resultando na xerostomia (sensação de boca seca) e interferindo na saúde dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa

Avaliar as seguintes propriedades da saliva: fluxo salivar, pH, capacidade tampão, composição orgânica e inorgânica em pacientes pediátricos diagnosticados com linfoma de Hodgkin e que estejam sob tratamento radioterápico.

Procedimentos

Será realizada coleta de saliva estimulada de 15 crianças de 6 a 18 anos, portadoras de linfoma de Hodgkin do Instituto Infantil Boldrini. Como controle serão utilizadas 15 crianças saudáveis na mesma faixa etária. Pelo volume de saliva coletada em 5 minutos, será estimado o fluxo salivar, em mL/min. A saliva coletada será utilizada para as análises.

Desconfortos e Riscos Previsíveis

Não há desconfortos e riscos previsíveis além da necessidade de locomoção até o local da coleta (Boldrini).

Benefícios esperados

Não há benefício direto, entretanto o voluntário contribuirá para a realização deste projeto.

Forma de acompanhamento e assistência

Pesquisadores envolvidos na pesquisa estarão à disposição do voluntário para esclarecer quaisquer dúvidas durante a coleta da saliva ou mesmo após a coleta.

Garantia de esclarecimento

O voluntário tem garantia de que receberá resposta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa ainda que isso possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando. Qualquer dúvida ou problema, por favor, comunicar-nos com a maior brevidade possível.

Tel.: 2106-5200 (FOP - UNICAMP); (19) 9271 3618 (celular Lenita).

Formas de indenização

Não há danos previsíveis decorrentes desta pesquisa, e desta forma não há previsão de indenização.

Garantia de sigilo

Os pesquisadores asseguram a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Liberdade para se recusar em participar da pesquisa

A decisão de fazer parte desta pesquisa é voluntária. O voluntário pode escolher se quer ou não participar, assim como poderá desistir de participar a qualquer momento, **sem qualquer prejuízo ou punição.**

SUA ASSINATURA INDICA QUE VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR DA PESQUISA COMO VOLUNTÁRIO, QUE LEU E ENTENDEU TODAS AS INFORMAÇÕES ACIMA EXPLICADAS E QUE RECEBEU UMA CÓPIA DESTE DOCUMENTO.

Nome do voluntário/ RG: _____

Nome do Responsável/RG: _____

Assinatura do responsável

ATENÇÃO: A SUA PARTICIPAÇÃO EM QUALQUER TIPO DE PESQUISA É VOLUNTÁRIA. EM CASO DE DÚVIDA QUANTO AOS SEUS DIREITOS ESCREVA PARA O **COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FOP-UNICAMP**. : AV. LIMEIRA, 901 - CAIXA POSTAL 52. PIRACICABA - SP - CEP - 13414-903. TEL/FAX-CEP (0XX19) 2106-5349. E-MAIL: cep@fop.unicamp.br. WEBSITE: <http://www.fop.unicamp.br/cep/index.htm>

Anexo III

FICHA CLÍNICA nº _____

Nome: _____

Data nasc.: ____/____/____ Sexo: (F) (M) RG: _____

Responsável: _____ RG: _____

Endereço: _____

_____ Telefone: _____ Celular: _____

Protocolo quimioterápico: _____

Início: ____/____/____ Final: ____/____/____

Radioterapia: Dose total de radioterapia: _____

Fração diária: _____

Campos irradiados: _____

Início: ____/____/____ Final: ____/____/____

Anexo IV

Data: __/__/____

Nº _____

EORTC QLQ – H&N35

Às vezes os doentes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada. Por favor, envolva com um círculo a situação mais adequada ao seu caso.

Durante a semana passada:

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
31. Teve dor na boca?	1	2	3	4
32. Teve dores nos maxilares (osso do rosto)?	1	2	3	4
33. Sentiu a boca arder?	1	2	3	4
34. Teve dor de garganta?	1	2	3	4
35. Teve dificuldade em engolir líquidos (água, suco, refrigerante)?	1	2	3	4
36. Teve dificuldade em engolir comida pastosa (sopa, purê)?	1	2	3	4
37. Teve dificuldade em engolir comida sólida?	1	2	3	4
38. Engasgou-se ao engolir?	1	2	3	4
39. Teve problemas com os dentes?	1	2	3	4
40. Teve dificuldade em abrir bem a boca?	1	2	3	4
41. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva pegava (ficou mais grossa)?	1	2	3	4
43. Teve dificuldades em sentir cheiro?	1	2	3	4
44. Teve dificuldades em sentir gosto?	1	2	3	4
45. Tossiu muito?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Sentiu-se doente?	1	2	3	4
48. Preocupou-se com o seu aspecto ao olhar no espelho?	1	2	3	4
49. Teve dificuldade em comer?	1	2	3	4
50. Teve dificuldade em comer à frente da sua família?	1	2	3	4
51. Teve dificuldade em comer à frente de outras pessoas?	1	2	3	4
52. Sentiu menos vontade de comer?	1	2	3	4
53. Teve dificuldade em falar com pessoas?	1	2	3	4
54. Teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Teve dificuldade em conviver com a família?	1	2	3	4
56. Teve dificuldade em conviver com amigos?	1	2	3	4
57. Teve dificuldade em estar em lugares públicos (praça, escola, parque...)?	1	2	3	4
58. Teve dificuldade em estabelecer contatos físicos (abraço, carinho...) com a família ou com amigos?	1	2	3	4

Durante a semana passada:

	Não	Sim
61. Tomou remédio para as dores?	1	2
62. Tomou algum suplemento alimentar (excluindo vitaminas)?	1	2
63. Alimentou-se através de tubagem?	1	2
64. Diminuiu de peso?	1	2
65. Aumentou de peso?	1	2

