

UNICAMP

GUSTAVO KIYOSEN NAKAYAMA

**ESTUDO PROSPECTIVO DA INCIDÊNCIA DE TRISMO INDUZIDO
POR RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CARCINOMA
ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO**

**Piracicaba
2014**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

GUSTAVO KIYOSEN NAKAYAMA

**ESTUDO PROSPECTIVO DA INCIDÊNCIA DE TRISMO INDUZIDO
POR RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CARCINOMA
ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Estomatopatologia, na Área de Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Co-Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno Gustavo Kiyosen Nakayama e orientada pelo Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva.

Assinatura do Orientador

**Piracicaba
2014**

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

N145e Nakayama, Gustavo Kiyosen, 1976-
Estudo prospectivo da incidência de trismo induzido por radioterapia em
pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço / Gustavo Kiyosen
Nakayama. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.

Coorientador: Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Neoplasias bucais. 3. Radioterapia. 4.
Trismo. I. Santos-Silva, Alan Roger, 1981-. II. Rangel, Ana Lúcia Carrinho Ayroza.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: A prospective study of radiation-induced trismus in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Palavras-chave em inglês:

Carcinoma, squamous cell

Mouth neoplasms

Radiotherapy

Trismus

Área de concentração: Patologia

Titulação: Doutor em Estomatopatologia

Banca examinadora:

Alan Roger dos Santos Silva [Orientador]

Ana Maria Pires Soubhia

Elaine Maria Sgavioli Massucato

Ricardo Della Coletta

Marcio Ajudarte Lopes

Data de defesa: 03-09-2014

Programa de Pós-Graduação: Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 03 de Setembro de 2014, considerou o candidato GUSTAVO KIYOSEN NAKAYAMA aprovado.

Prof. Dr. ALAN ROGER DOS SANTOS SILVA

Profa. Dra. ANA MARIA PIRES SOUBHIA

Profa. Dra. ELAINE MARIA SGAVIOLI MASSUCATO

Prof. Dr. RICARDO DELLA COLETTA

Prof. Dr. MARCIO AJUDARTE LOPES

RESUMO

Pacientes em tratamento para o câncer de cabeça e pescoço frequentemente apresentam sequelas bucais oriundas da radioterapia. Neste contexto, o trismo pode gerar dificuldade de alimentação, perda de peso, dificuldade de fala, déficit de higiene bucal e diminuição da qualidade de vida. Este estudo teve como objetivo determinar a incidência de trismo induzido pela radioterapia em pacientes que foram tratados por carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço. Trinta pacientes foram divididos em 3 grupos; Grupo 1: Pacientes submetidos ao tratamento por meio de radioterapia modalidade bidimensional (RDT2D); Grupo 2: Pacientes submetidos ao tratamento por meio de radioterapia modalidade tridimensional (RDT3D) e Grupo 3 (controle). Medições prospectivas de abertura bucal foram realizadas semanalmente durante o tratamento e em dois períodos após a conclusão da radioterapia por meio da escala TheraBite®, seguindo os critérios de Dijkstra et al., 2006 e Kent et al., 2008. Foi identificada incidência global de 35% de trismo dentre os 20 pacientes com CEC de cabeça e pescoço, sendo de 30% nos pacientes tratados por RDT2D e de 40% naqueles tratados por RDT3D. Nenhum paciente do grupo controle desenvolveu trismo. A topografia tumoral mais frequentemente associada ao trismo foi a orofaringe, com tendência de diminuição da máxima dimensão vertical diretamente relacionada ao aumento da quantidade de radiação direcionada ao tumor primário e aos estágios clínicos mais avançados da doença. A modalidade de radioterapia (RDT), a associação da RDT com a quimioterapia e o estado odontológico dos pacientes não mostraram impacto significativo no risco de desenvolvimento de trismo. Trismo associado à RDT2D se desenvolveu mais precocemente do que à RDT3D e o desenvolvimento do trismo parece estar restrito ao período do tratamento radioterápico, sem progressão relevante da limitação de abertura bucal após a conclusão da RDT.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular, Câncer Oral, Radioterapia, Trismo.

ABSTRACT

Patients undergoing treatment for head and neck cancer often develop oral toxicities related to radiotherapy. In this context, trismus can lead to feeding difficulties, weight loss, impaired speech, limited oral hygiene and decreased quality of life. This study aimed to determine the incidence of trismus induced by radiotherapy in patients who have undergone treatment for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Thirty patients were distributed into 3 groups; Group 1: Patients submitted to bidimensional radiotherapy (2DRDT); Group 2: Patients submitted three-dimensional radiotherapy (3DRDT) and Group 3 (control). Prospective measurements of the mouth-opening ability were performed weekly during radiation therapy and in two different time points after the conclusion of radiotherapy using the criteria proposed by Dijkstra et al., 2006 and Kent et al., 2008 with the assistance of the scale TheraBite®. The global incidence of trismus was 35%, of which 30% affected RDT2D patients and 40% RDT3D. None of the patients from the control group developed trismus. Advanced tumors of the oropharynx were those more often associated with the development of trismus and there was a tendency to the reduction of the mouth-opening ability directly related to the increase in the amount of radiation delivered to the primary tumor. Radiotherapy modality, association with chemotherapy and dental status of patients were not significantly associated to an increased risk for developing trismus. The onset of 2DRDT-related trismus developed earlier than 3DRDT-related trismus and the development of trismus was mainly observed during the course of radiotherapy in both groups, with no relevant signs of trismus progression after the conclusion of radiotherapy.

Key Words: Squamous Cell Carcinoma, Oral Cancer, Radiotherapy, Trismus

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3 PROPOSIÇÃO	11
4 MATERIAL E MÉTODOS	12
5 RESULTADOS.....	17
6 DISCUSSÃO.....	26
7 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO 01 – Parecer Consubstanciado do CEP.....	37
ANEXO 02 – Ficha de Avaliação e Acompanhamento	38

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo incentivo ao estudo contínuo e sempre estarem dispostos ao aprimoramento pessoal.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do seu Diretor Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques;

Ao Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia em nome do Coordenador Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva;

Ao Programa DINTER entre a Faculdade de Odontologia de Piracicaba e a Universidade Estadual do Oeste do Paraná em nome dos coordenadores Prof. Dr. Ricardo Della Coletta e Profa. Dra. Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel;

Ao Professor Dr. Alan Roger dos Santos Silva, pela orientação que com sua sutileza e inteligência conseguiu que esse trabalho fosse realizado;

Aos Professores Dr. Alan Roger dos Santos Silva, Dr. Jacks Jorge Júnior, Dr. Márcio Ajudarte Lopes, Dr. Pablo Agustin Vargas, Dr. Ricardo Della Coletta e a Dra. Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel que orientaram e participaram do Programa DINTER entre as Faculdades de Odontologia de Piracicaba e a Universidade Estadual do Oeste do Paraná;

À Dra. Ana Carolina Prado Ribeiro, do Serviço de Odontologia Oncológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo pela colaboração com o trabalho;

Ao Professor Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini e outros professores do colegiado de fisioterapia que prestaram preciosas informações para a realização deste trabalho;

À Professora Dra. Ana Tereza Bittencourt Guimarães que prestou preciosas informações na parte estatística;

Ao Hospital UOPECCAN e toda equipe da Radioterapia pela ajuda, carinho, incentivo e disponibilidade; sem vocês esse trabalho não teria nem começado;

À Dra. Vanessa Cristina Ferreira Ishisato pela disponibilidade e sempre apoiar e colaborar com as atividades de pesquisa com a UNIOESTE;

Ao Dr Géser Vinicius Silva Soares por ajudar na seleção dos pacientes;
As secretárias Jussara Marçal de Araujo e Weridiana Raizer Naschke-
que com todo o carinho e ajudaram a selecionar e agendar os pacientes para as
avaliações. Aos físicos Enio Yoiti Honda e Gustavo Max Dearo Simonetti que com
toda disponibilidade e paciência estavam sempre disponíveis para esclarecer os
questionamentos;

Aos amigos de doutorado Juliana Cristina Frare, Satio Inaga-
ki, Tatiana Santos Assumpção Iachinski, Helenara Salvati Bertolossi Moreira, Ale-
xandre Almeida Webber, Eduardo Tanaka de Castro, Iris Sawazaki Calone, Jose-
ane Rodrigues da Silva Nobre, José Neto da Cosata que comentaram e foram
companheiros dessa jornada;

A todas as pessoas que participaram como voluntário e seus
familiares. Trabalhar e enfrentar essa patologia não é fácil;

À minha prima Elizabeth Akiko Wakabayashi e família que com carinho
me acolheu em Piracicaba, família é família;

Ao amigo Dante Moretti juntamente com a família do Àquila que
proporcionou muitos momentos de alegria e descontração;

À amiga Raquel Pompermayer Galvani e família que abriu a sua casa
para tantos encontros marcantes;

À minha esposa Karin Cristina Borges Tschoepke Nakayama, aos meus
enteados Leonardo Borges de Souza e Luiza Borges de Souza e minha filha
Akemi Borges Nakayama por terem acompanhado e permitido essa jornada;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC – Carcinoma espinocelular

FOP-UNICAMP – Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Universidade Estadual de Campinas

Gy – Grays

cGy – Centigrays

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MDV – Máxima dimensão vertical

RDT – Radioterapia

RDT2D – Radioterapia modalidade bidimensional

RDT3D – Radioterapia modalidade tridimensional

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

UOPECCAN – União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer -
Hospital do Câncer de Cascavel

1 INTRODUÇÃO

Os tumores malignos da região de cabeça e pescoço representam um grupo de neoplasias de tecidos moles ou duros que pode acometer diversas localizações incluindo o sistema nervoso central, a cavidade nasal, os seios paranasais, a nasofaringe, a boca, a orofaringe, a laringe e glândulas salivares, entre outros (INCA, 2014). Atualmente, na maioria dos casos, o tratamento do câncer de cabeça e pescoço é realizado por meio da combinação de técnicas cirúrgicas com a radioterapia e a quimioterapia (Huber; Terezhalmay, 2003). Neste contexto, a radioterapia é eficiente para o controle dos tumores malignos; contudo, esta eficiência é obtida à custa de graves toxicidades aos tecidos e estruturas anatômicas adjacentes aos tumores malignos (Mazeron et al., 2009). Assim, mesmo quando a doença é controlada, frequentemente a qualidade de vida após o tratamento radioterápico em cabeça e pescoço costuma ser afetada negativamente devido aos efeitos colaterais que afetam a boca. Entre eles, destacam-se pela morbidade associada a mucosite, a hipossalivação, o trismo, a cárie relacionada à radioterapia e a osteorradionecrose (Sciubba; Goldenberg, 2006). Trismo pode ser definido como limitação ou impossibilidade de realizar abertura bucal em decorrência à diminuição de motilidade dos músculos envolvidos na mastigação e deglutição, gerando dificuldade de alimentação, perda de peso, dificuldade fonética, limitação de higiene bucal e um consequente risco aumentado ao desenvolvimento de cárie relacionada à radiação e osteorradionecrose (Dijkstra et al., 2006). Entretanto, até o momento, impera a escassez de estudos clínicos prospectivos que avaliem a incidência, a gravidade e o momento da radioterapia onde o trismo costuma se desenvolver com maior frequência, o que – por sua vez – dificulta o aprimoramento de conhecimento aplicável à prevenção e ao tratamento desta relevante toxicidade crônica da radioterapia. Tendo em vista o cenário supramencionado, a presente tese teve como objetivo precípua determinar a incidência de trismo induzido por diferentes

modalidades de radioterapia em pacientes que foram tratados por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O câncer é considerado uma das causas mais comuns de morte em diversas regiões do mundo (Petersen, 2009). A Organização Mundial da Saúde estimou que no ano de 2012 ocorreriam 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de óbitos associados à doença. No Brasil, a estimativa para 2014 aponta uma ocorrência de 576 mil novos casos de câncer, representando a segunda causa mais frequente de morte no país (INCA, 2014).

A cada ano, estima-se que aproximadamente 300 mil novos casos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados no mundo, fato que representa 3% de todos os tipos de câncer e o sexto tipo mais comum da doença (INCA, 2014). Há uma ampla variação na incidência do câncer de cabeça e pescoço ao redor do mundo, onde o sul e sudeste da Ásia (Sri Lanka, Índia, Paquistão e Taiwan), o oeste (França) e o leste Europeu (Hungria, Eslováquia e Eslovênia), partes da América Latina e Caribe (Brasil, Uruguai e Porto Rico) e algumas regiões do pacífico (Papua Nova Guiné e Melanésia) são consideradas áreas de elevada incidência para esta doença. Estas áreas geográficas consideradas de maior risco para o câncer de cabeça e pescoço possivelmente podem estar associadas à maior intensidade de exposição aos fatores de risco tradicionais para o câncer de cabeça e pescoço como o uso do tabaco (e seus derivados) e do álcool (Scully e Felix, 2006; Warnakulasuriya, 2009).

Atualmente, o câncer é responsável por aproximadamente 10% de todas as mortes que ocorrem em países economicamente desenvolvidos e 20% nos países considerados de baixa renda. O recente crescimento na incidência de câncer se deve principalmente ao aumento da idade populacional e à consequente maior exposição a fatores de risco como o tabagismo, etilismo, dietas pobres nutricionalmente, raios ultravioleta, sedentarismo e infecções, entre outros (Petersen, 2009).

O CEC é o tipo mais frequente de câncer em cabeça e pescoço, onde os tumores de boca representam aproximadamente 90% de todas as neoplasias malignas que acometem esta topografia. O CEC de boca pode se manifestar principalmente nos lábio, na mucosa jugal, na gengiva, no palato mole, na língua e no assoalho da boca e acomete principalmente homens com mais de 50 anos de idade, tabagistas e etilistas de longa duração (Scully e Felix, 2006; Kent et al., 2008; Scully e Bagan, 2009; Ribeiro et al., 2009; Warnakulasuriya, 2009; Santos-Silva et al., 2011). A borda lateral da língua é a topografia intra-bucal mais acometida pelo CEC, onde mais de 50% dos tumores malignos diagnosticados em boca ocorrem (Scully e Felix, 2006; Scully e Bagan, 2009; Warnakulasuriya, 2009). No Brasil, a estimativa das taxas brutas de incidência de câncer de boca para o ano de 2014 é de 11.280 casos novos diagnosticados em homens e 4.010 em mulheres (INCA, 2014), ultrapassando 15.000 casos.

O tratamento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço depende de um modo geral do estadiamento clínico do tumor no momento do diagnóstico, da localização do tumor e das condições físicas do paciente (Kowalski et al., 2005; Sciubba e Goldenberg, 2006; Shah e Gil, 2009). Warnakulasuriya (2009) ao realizar uma análise epidemiológica global do câncer de cabeça e pescoço mostrou que esta continua a ser uma doença que apresenta elevada taxa de mortalidade, principalmente em decorrência do diagnóstico tardio (no momento do diagnóstico, mais de 50% dos pacientes apresentam estadiamento clínico avançado) e uma conseqüente baixa de taxa de sobrevida. Outro aspecto importante destacado por este autor é a falta de orientação da população a respeito dos fatores de risco, dos sintomas e dos métodos de prevenção para o câncer de cabeça e pescoço, o que gera – na maioria das vezes – diagnóstico tardio.

Quando diagnosticado tardiamente, o CEC de cabeça e pescoço acarreta prognóstico ruim e a necessidade de tratamento mais agressivo, sendo a cirurgia associada à radioterapia a modalidade terapêutica mais aplicada nestas circunstâncias (Scully e Felix, 2006; Warnakulasuriya, 2009; Scully e Bagan,

2009). A quimioterapia é indicada cada vez mais nos casos de CEC de cabeça e pescoço avançados ou nos casos onde os pacientes não apresentam condições clínicas adequadas para serem tratados por cirurgia (Kowalski et al., 2005; Mazon et al., 2009; Shah e Gil, 2009; Specenier e Vermorken, 2009).

O benefício terapêutico da radiação está relacionado ao seu efeito no DNA das células tumorais. A radiação interage com o DNA da célula diretamente, causando fragmentação durante a duplicação do DNA no ciclo celular. Indiretamente, a radioterapia interage com moléculas de água ou oxigênio das células, o que resulta na formação de pares de íons e metabólitos reativos de oxigênio como H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) e radicais hidroxila. De uma forma ou de outra, o DNA danificado não pode ser reparado por células malignas, que apresentam defeitos nos mecanismos de controle do ciclo celular e reparo, gerando morte celular e diminuição da atividade tumoral. (Huber e Terezhalmay, 2003; Mazon et al., 2009).

A radioterapia pode causar toxicidades e danos transitórios ou permanentes aos tecidos normais adjacentes ao tumor e que se encontram dentro do campo de radiação. A magnitude da toxicidade depende do volume do tecido irradiado, da dose de radiação aplicada e da associação da radioterapia com outras drogas citotóxicas. A maioria absoluta dos pacientes tratados com radioterapia ou quimiorradioterapia será afetada pelos efeitos colaterais agudos ou crônicos decorrentes do tratamento, cenário que frequentemente gera toxicidade grave o suficiente para interromper o tratamento oncológico (Mazon et al., 2009).

Nos últimos 50 anos os protocolos de radioterapia utilizados foram baseados principalmente em fótons e elétrons, porém, recentes avanços tecnológicos mudaram drasticamente a gestão de radioterapia oncológica por meio do uso de aceleradores lineares e maior seletividade da entrega de dose para a região desejada (tumor) (Thariat *et al.*, 2011). A título de exemplo, o advento da radioterapia conformacional, também conhecida como RDT3D, e da radioterapia de intensidade modulada permitiu que o planejamento do tratamento fosse realizado por meio de exames de imagens tridimensionais (tomografias computadorizadas,

ressonâncias magnéticas e *pet scans*) proporcionando direcionamento dos feixes de radiação para o volume tumoral e reduzindo as doses de radiação para os tecidos não-alvo adjacentes ao tumor diminuindo os efeitos colaterais (Thariat *et al.*, 2011). Contudo, é importante mencionar que a maior parte dos serviços médicos públicos de RDT que tratam pacientes com câncer de cabeça e pescoço utilizam técnicas mais simples como a radioterapia convencional (ou RDT2D) onde o tratamento é planejado com radiografia convencional e, conseqüentemente, o campo de radiação costuma ser mais abrangente.

As complicações bucais resultantes da radioterapia representam um processo dinâmico e complexo que afetam a qualidade de vida e predispõem os pacientes a sérias desordens sistêmicas (Kent *et al.*, 2008). Entre as complicações bucais mais frequentes associadas à radioterapia estão a mucosite, a hipossalivação, a disfagia, a disgeusia, as cáries de radiação, as infecções fúngicas, o trismo e a osteorradionecrose (Brennan *et al.*, 2010; Santos-Silva *et al.*, 2011).

O trismo é uma importante sequela do tratamento do câncer da região de cabeça e pescoço (Johnson *et al.*, 2010), sendo caracterizado pela limitação ou impossibilidade de realizar abertura bucal devido a diminuição de motilidade dos músculos envolvidos na mastigação (National Cancer Institute, 2009; Bensadoun *et al.*, 2010). Aproximadamente 2% dos pacientes que são acometidos por câncer na região de cabeça e pescoço já apresentam algum grau de trismo no momento do diagnóstico oncológico em decorrência da invasão dos músculos da mastigação pelo tumor (Dijkstra *et al.*, 2006; Jager-Witteenaar *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2010).

A incidência do trismo em pacientes que receberam radioterapia na região da articulação temporomandibular, dos músculos masseter e dos pterigóideos pode variar de 6 a 86% dos casos (Kent *et al.*, 2008; Jager-Witteenaar *et al.*, 2009; Bensadoun *et al.*, 2010). Esta ampla variação relatada na literatura pode ser explicada, de acordo com Dijkstra *et al.* (2006), pela falta de critérios bem definidos e padronização clínica durante o diagnóstico do trismo.

A perda de função e as variações na motilidade mandibular decorrentes do trismo induzido pela radioterapia parecem estar relacionadas com inflamação e fibrose causada diretamente pela radiação nos músculos da mastigação, o que desenvolve uma proliferação atípica de fibroblastos (Kent et al., 2008; Bensadoun et al., 2010; Johnson et al., 2010). O trismo decorrente da radioterapia costuma ser observado durante ou imediatamente após a conclusão do tratamento, sendo que as limitações de abertura bucal podem se tornar mais intensas após algumas semanas ou meses do final da radioterapia. Interessantemente, o trismo pode estar ou não associado a dor que, por sua vez, pode progredir indefinidamente com o decorrer do tempo pós-radioterapia ou manter-se estável, por vezes, com notável diminuição dos sintomas de dor durante abertura bucal mesmo na ausência de tratamento específico para o trismo (Bensadoun et al., 2010).

Trismo frequentemente resulta em aumento da morbidade, com significantes implicações para a saúde do paciente. Destacam-se neste contexto o impacto negativo do trismo na dieta e no *status* nutricional do paciente devido à dificuldade mastigatória, o que contribui para a perda de peso e debilidade; dificuldade de fala, o que pode resultar em isolamento social, depressão e diminuição da qualidade de vida que já são tradicionalmente limitadas nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. De modo semelhante, o trismo pode comprometer a higienização bucal e este déficit em higiene pode agravar os efeitos colaterais que envolvem mucosas e dentes de pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, aumentando o risco de desenvolvimento de infecções bucais oportunistas, cárie de radiação, osteorradionecrose e septicemia (Kent et al., 2008; Bensadoun et al., 2010; Johnson et al., 2010).

O tratamento odontológico realizado em pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço já costuma ser desafiador por natureza e pode se tornar especialmente complexo na presença do trismo já que o dentista não tem acesso ao tecido mole bucal e aos dentes devido à limitação da capacidade de abrir a boca. O que, por sua vez, pode impossibilitar a realização do tratamento

odontológico e perpetuar ou agravar focos de infecção bucal que podem gerar ameaça à vida do paciente devido ao risco de septicemia secundária a focos de infecções bucais persistentes (Kent et al., 2008; Bensadoun et al., 2010; Johnson et al., 2010).

Outro fato importante para a problemática em questão é que o trismo costuma ser sub-diagnosticado ou, até mesmo, negligenciado pelos pacientes, por seus cuidadores e pela equipe multiprofissional de tratamento do câncer, que por falta de informação podem considerar a perda de motilidade mandibular como um sinal normal do tratamento. Agravante adicional é o fato dos pacientes em tratamento oncológico em cabeça e pescoço geralmente utilizam sondas nasogástricas para alimentação, restringem a dieta a alimentos líquidos e pastosos e desenvolvem rouquidão e odinofagia, sendo assim, o trismo costuma ser identificado tardiamente - após o término do tratamento quando o paciente reestabelecerá a capacidade de alimentação via oral (reinclusão de alimentos sólidos à dieta) e fala (Bensadoun et al., 2010).

Brennan et al. (2010) ao realizarem uma revisão sistemática da literatura - trabalhos publicados durante o anos de 1990 a 2008 - a respeito das complicações bucais decorrentes das modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer, encontraram apenas 22 trabalhos que incluíram o trismo. Destes, somente 2 estudos analisaram a presença de trismo prospectivamente antes e depois do tratamento; nenhum dos estudos avaliados utilizaram randomização ou grupo controle.

Nguyen et al. (1988) ao avaliarem a incidência de trismo e a toxicidade bucal em 39 pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço (doses de radiação que variaram de 66 a 72 Gy), observaram que 10 pacientes desenvolveram trismo. Trabalhos mais recentes, além de avaliarem a incidência de trismo em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, também realizaram uma análise comparativa com a dose de radioterapia recebida. Por exemplo, Johnson et al. (2010) realizaram um estudo retrospectivo a respeito da incidência do trismo (consideraram trismo como abertura máxima

intercisa menor do que 35 mm) e seus fatores de risco em pacientes com câncer da região de cabeça e pescoço antes e depois do tratamento. No estudo em questão, foram avaliados 69 pacientes, sendo que 42% apresentaram trismo após tratamento, a maior incidência de trismo foi observada em pacientes com tumor primário em glândula parótida e nasofaringe. A prevalência de trismo pré-tratamento foi significativamente menor do que a de trismo pós-tratamento e os pacientes que desenvolveram trismo após a radioterapia apresentaram tumores significativamente maiores e receberam maior dose de radiação total (maior do que 50 Gy) quando comparados aos pacientes que não desenvolveram trismo.

Kent et al. (2008) avaliaram a incidência de trismo em pacientes que receberam doses de radiação superiores a 55 Gy para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e avaliaram a ocorrência de trismo entre as modalidades de tratamento do câncer, incluindo grupos que foram submetidos exclusivamente ao tratamento radioterápico, quimioradioterapia e ainda estudaram a incidência de trismo em relação a utilização da radioterapia convencional e radioterapia de intensidade modulada. Os resultados detectaram uma incidência de trismo de 45% nos indivíduos que receberam doses curativas de radioterapia, entretanto, não foi observada diferença na incidência de trismo quando comparadas as técnicas de radioterapia convencional e radioterapia de intensidade modulada.

Um dos poucos estudos prospectivos encontrados na literatura foi realizado por Goldstein et al. em 1999, os autores avaliaram os efeitos da radioterapia na abertura e mobilidade mandibular de 58 pacientes diagnosticados com câncer em região de cabeça e pescoço. Foi observada uma diminuição na abertura máxima mandibular em 86% da amostra e verificou-se que quanto maior a dose de radiação recebida, maior a dificuldade de se realizar a abertura bucal pelos pacientes. Neste estudo, a avaliação da abertura bucal pós-radioterapia ocorreu apenas uma vez, onde os autores apenas mencionaram de modo abrangente que realizaram a medição da abertura bucal em um período mínimo de 06 meses e máximo de 12 meses após a conclusão do tratamento.

Esta escassez de estudos bem delineados destaca a necessidade e relevância da realização de novas pesquisas que avaliem a incidência, a gravidade e o momento da radioterapia onde o trismo costuma se desenvolver com maior frequência. Fato que tem potencial para gerar conhecimento aplicável à prevenção e ao tratamento do trismo que, por sua vez, poderia limitar a morbidade induzida pelo trismo após o tratamento radioterápico em cabeça e pescoço.

Este estudo se justifica porque o trismo é uma grave toxicidade da radioterapia em cabeça e pescoço que gera debilidade e morbidade relevantes, entretanto, a despeito de sua importância para o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes oncológicos, ele persiste pouco compreendido do ponto de vista científico. Ademais, a literatura pertinente exhibe diversidade de critérios estabelecidos para o diagnóstico do trismo, imperando dúvidas quanto a real incidência e momento em que ele se desenvolveu.

3 PROPOSIÇÃO

Identificar e determinar a incidência e o momento do desenvolvimento do trismo radio-induzido em pacientes diagnosticados e tratados de CEC de cabeça e pescoço por meio da avaliação prospectiva da capacidade de abertura bucal. Adicionalmente, correlacionar a ocorrência de trismo com o perfil clínico dos pacientes, com a dose de radiação utilizada, modalidade de radioterapia, associação com a quimioterapia e grupo controle.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão de Análise de Projetos e Pesquisas (CAPP) do UOPECCAN, em Cascavel - PR e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP, sob o protocolo 449.365 (Anexo 1). Todos os pacientes participantes da pesquisa foram informados e orientados a respeito do propósito do estudo e foi solicitada assinatura do TCLE para participação na pesquisa.

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos nesta pesquisa pacientes com tumores exclusivos da região de cabeça e pescoço (excluindo-se tumores de topografias superiores – do ponto de vista anatômico – à boca e inferiores à laringe) que não receberam tratamento cirúrgico prévio à radioterapia. Para o grupo controle, incluiu-se pacientes oncológicos que receberam tratamento radioterápico em regiões externas aos campos de cabeça e pescoço. O presente estudo foi realizado no Serviço de Radioterapia do UOPECCAN entre o período de outubro de 2012 a fevereiro de 2014. A Figura 1 ilustra um dos pacientes incluídos neste estudo durante a sessão de RDT.



Figura 1. **A.** Paciente posicionado no acelerador linear com máscara termoplástica utilizada no tratamento. **B.** Detalhe do posicionamento do paciente para realização da radioterapia em cabeça e pescoço. **C.** Máscara termoplástica utilizada para manutenção posicionamento do paciente durante a radioterapia.

Foram coletadas informações demográficas e clínicas dos prontuários dos pacientes, tais como: gênero, idade, hábitos (tabagismo e etilismo), localização do tumor primário, estadiamento clínico TNM, tempo do tratamento radioterápico, dose total de radiação em cGy, tipo da radioterapia empregada e associação com quimioterapia. As informações foram coletadas e transferidas para um formulário apropriado (Anexo 02). Todos os pacientes selecionados foram submetidos a avaliação odontológica pelo Cirurgião-Dentista do UOPECCAN antes do início do tratamento oncológico, na ocasião, foram tomadas as medidas de tratamento odontológico com objetivo de eliminação de focos de infecção bucal conforme protocolos da instituição.

Os pacientes selecionados foram agrupados da seguinte maneira:

- **Grupo 1:** Pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento por meio de RDT2D em associação ou não com quimioterapia (indução e adjuvância).
- **Grupo 2:** Pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento por meio de RDT3D em associação ou não com quimioterapia (indução e adjuvância).
- **Grupo 3 (controle):** pacientes submetidos ao tratamento para câncer em outros sítios primários que não envolvem a região de cabeça e pescoço, submetidos a RDT2D ou RDT3D em associação ou não com quimioterapia.

Todos os pacientes do estudo foram orientados verbalmente e por escrito a respeito da dieta adequada, da importância da manutenção da higiene bucal, das possíveis complicações bucais decorrentes do tratamento e receberam instruções para manutenção de higiene oral durante a radioterapia. Os pacientes que apresentaram mucosite, infecções bucais ou outras toxicidades bucais durante o tratamento, receberam tratamento de acordo com o protocolo terapêutico previamente estabelecido pelo Serviço de Odontologia Oncológica do UOPECCAN.

4.2 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO E MEDIÇÃO PARA TRISMO

O índice de medição do trismo foi aplicado de acordo com os critérios propostos por Dijkstra et al. (2006) e Kent et al. (2008) (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios para categorização de trismo (Dijkstra et al., 2006 e Kent et al., 2008)

	Trismo	Ausência de trismo
MDV – pacientes dentados	< 35 mm	≥ 35 mm
MDV – pacientes edêntulos	< 40 mm	≥ 40 mm

Foram realizadas medições da abertura bucal na MDV por meio da escala de variação de motiç o, TheraBite® *Range-of-Motion Scales* (Denver, Colorado, Estados Unidos da América) (Figura 2).



Figura 2. **A.** Avalia o de MDV utilizando a escala TheraBite® em paciente dentado. **B.** Avalia o da MDV utilizando a escala TheraBite® em paciente edêntulo.

Para melhor padroniza o das avalia es de MDV, as medi es foram padronizadas utilizando as seguintes referencias anat micas:

- Pacientes dentados na região anterior: distância entre a borda incisal do dente 11 e a borda incisal do dente 41;
- Pacientes edêntulos na região anterior de mandíbula e dentados em região anterior de maxila: distância entre a borda incisal do

dente 11 e o rebordo alveolar inferior anterior (região do dente 41);

- Pacientes edentados na região anterior de maxila e dentados na região anterior de mandíbula: distância entre a borda incisal do dente 41 e o rebordo alveolar superior anterior (região do dente 11);
- Pacientes edentados totais: distância entre a rebordo alveolar superior anterior (região do dente 11) e do rebordo alveolar inferior anterior (região do dente 41).

As medições da abertura bucal e gradações do trismo foram realizadas em todos os pacientes pelo mesmo pesquisador que foi previamente calibrado para realizar tais mensurações e desconhecia a técnica de tratamento radioterápico que cada paciente do estudo estava sendo submetido. A primeira medição foi realizada uma semana antes do início do tratamento oncológico (radioterápico ou quimiorradioterápico), as demais medições foram realizadas uma vez ao final de cada semana de tratamento radioterápico até que fossem finalizadas as sessões de radioterapia, totalizando uma média de 08 medições por paciente. Após o término do tratamento os pacientes foram submetidos a 02 medições subsequentes: 03 meses e 06 meses após o término do tratamento radioterápico, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Esquema do desenho do estudo, as datas correspondentes aos períodos das avaliações de MDV estão sublinhadas.

Pré-Tratamento	Duração do Tratamento	Durante Tratamento					Pós-Tratamento	
	Semanas	Segunda-Feira	Terça-Feira	Quarta-Feira	Quinta-Feira	Sexta-Feira		
	1	1	2	3	4	<u>5</u>		
	2	6	7	8	9	<u>10</u>		
	3	11	12	13	14	<u>15</u>		
1 ^a semana (D - 7)	4	16	17	18	19	<u>20</u>	3	6
	5	21	22	23	24	<u>25</u>	Meses	Meses
	6	26	27	28	29	<u>30</u>		
	7	31	32	<u>33</u>				

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação das frequências de trismo entre os grupos, em cada um dos períodos de avaliação, foi realizada por meio do teste de Qui-Quadrado para k proporções. Em caso de significância estatística, foi realizado o teste de acompanhamento de Marascuilo, para testar a hipótese de associação entre pares de grupos (G1 x G2; G1 x G3, G2 x G3). Para avaliação da correlação entre as médias de MDV e doses de radioterapia para os pacientes do Grupo 1 e do Grupo 2 foi realizada a análise de correlação de Pearson. Para análise da associação entre a localização dos tumores, a associação com quimioterapia, presença de dentes, classificação TNM e estadiamento clínico com os resultados do trismo, os dados dos três grupos foram agrupados e realizou-se o Teste exato de Fisher. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa XLStat - Pro 2013 (Addinsoft 2013), utilizando um nível de significância de 0,05.

5 RESULTADOS

A amostra de pacientes inicialmente selecionada para a execução deste estudo foi composta por 38 pacientes oncológicos, distribuídos da seguinte maneira: 15 pacientes no Grupo 1; 13 pacientes no Grupo 2 e 10 pacientes no Grupo 3. Contudo, durante o acompanhamento prospectivo dos pacientes selecionados, 02 (13%) pacientes do Grupo 1 e 01 (7,6%) paciente do Grupo 2 foram a óbito em decorrência da progressão da tumor primário. Adicionalmente, 01 (6,6%) paciente do Grupo 1 e 01 (7,6%) paciente do Grupo 2 desenvolveram segundo tumor primário em cabeça e pescoço e foram excluídos do estudo pois foram submetidos a cirurgia, gerando diminuição pós-cirúrgica da MDV. Ainda durante o transcorrer das avaliações propostas por este estudo, 02 (13%) pacientes do Grupo 1 tiveram a radioterapia suspensa pela equipe médica devido a complicações sistêmicas decorrentes do tratamento e 01 (7,6%) paciente do Grupo 2 abandonou o tratamento oncológico devido a depressão, sendo que estes dois últimos pacientes também foram excluídos do estudo. Desta forma, a amostra final avaliada nesta tese foi composta por 30 pacientes, distribuídos da seguinte forma: 10 pacientes no Grupo 1; 10 pacientes no Grupo 2 e 10 pacientes no Grupo 3, de acordo com o exposto na Figura 3.

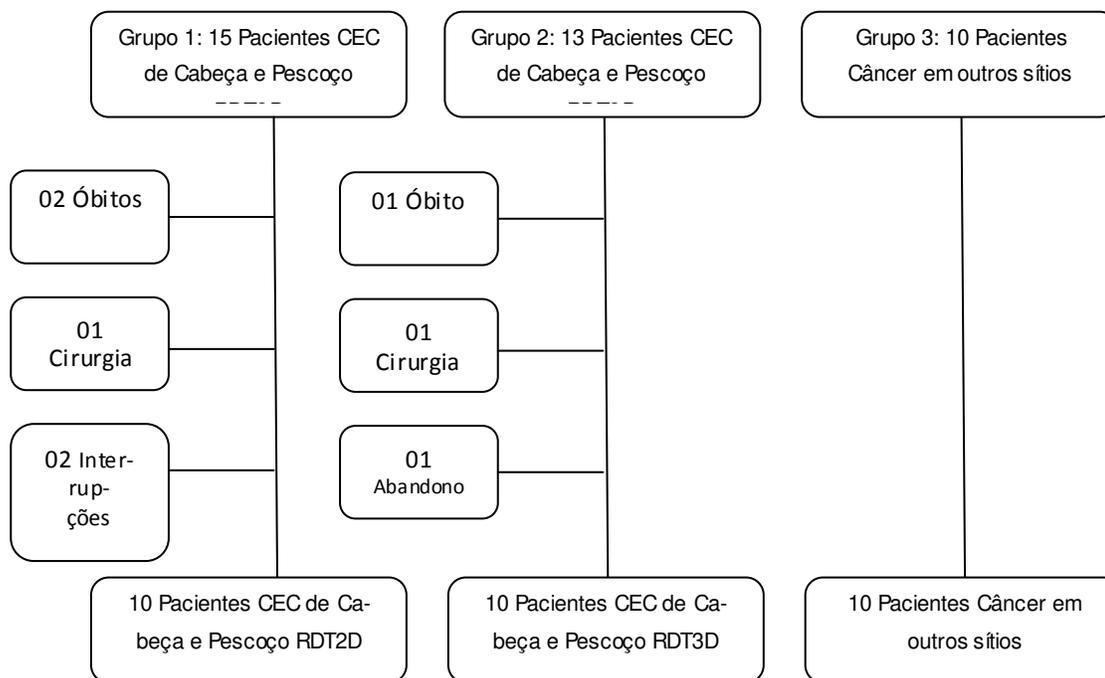


Figura 3. Organograma apresentando a amostra final avaliada no presente estudo.

Os dados clínico-patológicos da amostra estão apresentados na Tabela 3. A média de idade geral da amostra estudada foi de 55,9 anos, variando entre 25 e 83 anos. No Grupo 1, a média de idade dos pacientes foi de 61,6 anos, no Grupo 2 de 54,4 anos e no Grupo 3 de 52,7 anos. O Grupo 1 foi composto por 09 (90%) pacientes do gênero masculino e 01 (10%) do gênero feminino, o Grupo 2 foi constituído por 10 (100%) pacientes do gênero masculino e o Grupo 3 foi composto por 08 (80%) pacientes do gênero feminino e 02 (20%) masculinos.

Com relação aos fatores de risco tradicionais para o CEC de cabeça e pescoço, no Grupo 1, 09 (90%) pacientes declararam tabagismo com média de 25 ($\pm 21,48$) cigarros por dia e início do hábito aos 13,11 ($\pm 4,70$) anos de idade. No Grupo 2, 10 (100%) pacientes se declararam tabagistas com média de 29,80 ($\pm 15,76$) cigarros por dia e início do hábito com 14,40 ($\pm 4,70$) anos de idade. No Grupo 3, 02 (20%) pacientes declararam tabagistas com média de 20 cigarros dia

e início do hábito com 17 anos de idade. Em termos de etilismo, no Grupo 1, 09 (90%) pacientes declararam consumo de mais de 10 doses diárias de bebida alcoólica. No Grupo 2, 09 (90%) pacientes relataram ingerir mais de 10 doses diárias de bebida alcoólica enquanto no Grupo 3 todos os pacientes negaram etilismo.

Com relação ao perfil odontológico dos pacientes da amostra, todos os pacientes inseridos no estudo receberam adequação bucal odontológica pré-tratamento oncológico, de acordo com o protocolo institucional da equipe da UOPECCAN. Após o término da adequação bucal, no Grupo 1, 05 (50%) pacientes eram dentados parciais e 05 (50%) edêntulos; destes, 3 (37,5%) não usavam prótese dentária. No Grupo 2, 05 (50%) pacientes eram dentados parciais e 05 (50%) eram edêntulos; neste grupo, todos os pacientes usavam prótese dentária. No Grupo 3, 07 (70%) pacientes eram dentados, 01 (10%) era dentado parcial e 02 (20%) eram edêntulos; todos os pacientes dentados parciais ou edêntulos usavam prótese dentária. Todos os pacientes dos três Grupos deste estudo se sujeitaram ao protocolo de cuidados odontológicos trans-radioterapia da UOPECCAN e removeram os dispositivos protéticos dentários durante todo o curso da radioterapia.

No que diz respeito à topografia dos tumores primários nos pacientes deste estudo, no Grupo 1, 05 (50%) pacientes tinham tumores em orofaringe, 03 (30%) em laringe e 02 (20%) em base de língua. No Grupo 2, 07 (70%) pacientes apresentaram tumor em orofaringe, 01 (10%) em laringe e 02 (20%) em base de língua. No Grupo 3, 04 (40%) pacientes possuíam carcinoma de mama, 03 (30%) de útero, 01 (10%) de próstata, 01 (10%) de vulva e 01 (10,0%) da bexiga.

A estratificação da amostra por estadiamento clínico dos tumores se apresentou da seguinte maneira: no Grupo 1, 01 (10%) paciente em estadio clínico I, 01 (10%) em estadio III e 08 (80%) em estadio IV. No Grupo 2, 02 (20%) pacientes em estadio clínico I, 04 (40%) em estadio III e 04 (40%) em estadio IV. No Grupo 3, 03 (30%) em estadio I, 02 (20%) em estadio II e 05 (50%) em estadio III.

Com relação ao protocolo de tratamento oncológico estabelecido pela equipe médica que tratou os pacientes deste estudo, no Grupo 1, 07 (70%) pacientes foram submetidos à quimiorradioterapia; no Grupo 2, 09 (90%) pacientes receberam esta mesma combinação de modalidades terapêuticas, bem como 02 (20%) pacientes do Grupo 3. Os demais pacientes dos três grupos foram tratados por meio da radioterapia exclusiva.

Tabela 3 – Perfil clínico-patológico dos pacientes desta amostra.

Características	Grupo 1 n=10 (%)	Grupo 2 n=10 (%)	Grupo 3* n=10 (%)
Gênero			
Masculino	9 (90)	10 (100)	2 (20,0)
Feminino	1 (10)	0 (0)	8 (80,0)
Tabagismo			
Sim	9 (90,0)	10 (100)	3 (20,0)
Não	1 (10,0)	0 (0)	7 (80,0)
Etilismo			
Sim	9 (90,0)	10 (100)	0 (0,0)
Não	1 (10,0)	0 (0)	0 (0,0)
Localização Tumor			
Orofaringe	5 (50,0)	7 (70,0)	0 (0,0)
Laringe	3 (30,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Língua	2 (20,0)	2 (10,0)	0 (0,0)
Mama	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (40,0)
Útero	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)
Próstata	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Vulva	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Bexiga	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Classificação T			
T1	1 (10,0)	2 (15,0)	7 (70,0)
T2	1 (10,0)	3 (30,7)	1 (10,0)
T3	4 (38,4)	3 (38,4)	0 (0,0)
T4	4 (15,3)	2 (15,3)	1 (10,0)
Classificação N			
N0	2 (20,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
N1	1 (10,0)	4 (40,0)	0 (0,0)
N2	6 (60,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
N3	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nx	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)
Classificação M			
M0	3 (30,0)	1 (10,0)	7 (70,0)
M1	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Mx	7 (70,0)	8 (80,0)	2 (20,0)
Dose de Radiação			
Média	66,80 Gy	64,20Gy	**

*Não foi possível identificar o TNM em 1 paciente no Grupo 3.

**Não foi possível calcular a dose média de radiação direcionada para os tumores dos pacientes do Grupo 3.

No Grupo 1, 03 (30%) pacientes apresentaram diminuição da MDV após 5 sessões de radioterapia e permaneceram com valores de MDV estáveis até o último período de avaliação, sem evidência de progressão do trismo. Destes casos, 02 (66,6%) pacientes possuíam tumores em orofaringe e 01 (33,3%) em base de língua (Tabela 4). No Grupo 2, 05 (50%) dos pacientes desenvolveram trismo, destes, 01 (20%) paciente apresentou trismo após 15 sessões de radioterapia e manteve a redução no valor de MDV estável até o final do acompanhamento de 6 meses pós-radioterapia. Os outros 04 (80%) pacientes que desenvolveram trismo no Grupo 2 apresentaram redução nos valores de MDV a partir de 20 sessões de radioterapia. Dentre os pacientes com trismo do Grupo 2, 04 (80%) possuíam tumores de orofaringe e 01 (20%) de base de língua (Tabela 5). Nenhum paciente do Grupo 3 desenvolveu trismo.

Tabela 4 – Distribuição da MDV durante a radioterapia no Grupo 1.

Paciente	Loc	Dias de tratamento								Pós-Tratamento	
		0	1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-33	3m	6m
1	La	50	50	50	50	45	45	45	50	50	50
2	Oro	55	55	55	50	50	55	45	42	50	50
3	Base	38	38	35	35	35	35	35	35	35	35
4	Lar	60	60	60	55	55	60	55	50	50	50
5	Oro	45	45	45	45	55	50	55	55	55	55
6	Lar	55	55	55	55	50	50	50	50	50	50
7	Oro	35	30*	31*	30*	33*	30*	30*	30*	30*	30*
8	Oro	40	30*	25*	27*	27*	26*	27*	35*	35*	35*
9	Base	35	25*	25*	25*	20*	23*	25*	25*	5*	5*
10	Oro	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
MDV Média		44,8	42,3	41,6	40,7	40,5	40,9	40,2	40,7	39,5	39,5
Casos de Trismo		0	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Loc = localização; La = laringe; Oro = orofaringe; Base = base de língua; m = meses; * = trismo.

Tabela 5 – Distribuição da MDV durante a radioterapia no Grupo 2.

Paciente	Loc	Durante o Tratamento								Pós Tratamento	
		0	1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-33	3 m	6 m
1	Oro	38	38	38	38	28*	33*	23*	32*	35	35
2	Oro	37	37	37	36	33*	35	31*	33*	33*	33*
3	Oro	38	38	38	32*	32*	29*	33*	33*	33*	33*
4	Oro	42	42	42	45	45	45	45	50	50	50
5	Base	40	40	40	37	30*	40	35	32*	32*	32*
6	Oro	40	45	45	45	35	43	35	35	35	35
7	Lar	45	55	50	50	50	50	50	50	50	50
8	Oro	50	50	50	50	50	45	45	50	50	50
9	Base	42	42	42	45	45	45	45	50	50	50
10	Oro	37	37	37	36	33*	35	31*	33*	33*	33*
MDV Média		40,9	42,4	41,9	41,4	38,1	40,0	37,3	39,3	40,1	40,1
Casos de Trismo		0	0	0	1	5	2	4	5	4	4

Loc = Localização do Tumor; La = laringe; Oro = orofaringe; Base = base de língua; m = meses; * = trismo

A relação da incidência de trismo entre os Grupos 1, 2 e 3 durante as sessões de radioterapia está descrita a seguir (dados resumidos na Tabela 6). Após a primeira (sessões 1-5) semana de radioterapia, foram identificados 03 (30%) casos de trismo no Grupo 1. Os mesmos 03 (30%) pacientes persistiram

com trismo até o final do acompanhamento de 06 meses após a conclusão da RDT2D. Após 3 semanas (11-15 sessões) de radioterapia foi possível identificar trismo nos pacientes do Grupo 2, sendo que a partir da quarta semana de tratamento (sessões 16-20) notou-se que 5 (50%) pacientes do Grupo 2 desenvolveram trismo com notável variação das medidas de MDV a partir da quarta semana até o final do protocolo de acompanhamento prospectivo deste estudo. No momento da realização da última medida, 06 meses após a conclusão da RDT3D, 04 (40%) pacientes do Grupo 2 persistiram com trismo.

Não houve relevância estatística no que diz ao potencial da RDT2D (Grupo 1) e RDT3D (Grupo 2) gerarem trismo após 6 meses da conclusão da radioterapia. Entretanto, foi possível notar que os pacientes tratados por RDT2D desenvolveram trismo em momento mais precoce do tratamento, quando comparado ao tratamento por RDT3D.

Tabela 6 – Relação dos grupos 1, 2 e 3 com sessões de radioterapia e casos de trismo.

Sessões RDT	Trismo Grupo 1	Trismo Grupo 2	Trismo Grupo 3	P
0	0	0	0	-
1-5	3	0	0	0,036*
6-10	3	0	0	0,036*
11-15	3	1	0	0,133
16-20	3	5	0	0,039*
21-25	3	2	0	0,186
26-30	3	4	0	0,089
31-33	3	5	0	0,039*
3 meses	3	4	0	0,089
6 meses	3	4	0	0,089

*=diferença significativa entres Grupos 1, 2 e 3.

No que diz respeito à progressão do trismo, notou-se que apenas 01 (10%) dos pacientes do Grupo 1 apresentou aumento da intensidade de trismo após a conclusão do tratamento, enquanto nenhum dos pacientes do Grupo 2 apresentou progressão do trismo após a conclusão do tratamento.

Dentre os 30 pacientes analisados nesta amostra, 16 foram submetidos à quimioterapia. Destes, 07 (43,7%) pertenciam ao Grupo 1, sendo que 02 (28,5%) desenvolveram trismo e 09 (56,2%) pertenciam ao Grupo 2, sendo que 03 (33,3%) desenvolveram trismo. A associação da quimioterapia com RDT2D ou RDT3D não aumentou o risco para desenvolvimento de trismo em nenhuma dos Grupos ($p=0,838$).

Os aspectos demográficos gênero, idade e hábitos (tabagismo e etilismo) não demonstraram influência relevante, do ponto de vista estatístico, para o risco de desenvolvimento de trismo ($p>0,05$).

No que diz respeito à influência do sítio anatômico dos tumores e risco para desenvolvimento de trismo, foi possível observar que dentre as topografias avaliadas nesta pesquisa, apenas os tumores de orofaringe puderam ser associados ao maior risco de desenvolvimento de trismo, com diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$).

Quando se avaliou o impacto da presença (ou ausência de dentes) com o risco de desenvolvimento de trismo, observou-se ausência de relevância estatisticamente significativa ($p>0,05$), com razão de ocorrência de trismo 2,75.

Em termos de estadiamento clínico, não foi possível identificar correlação estatisticamente significativa entre a classificação T e o risco de ocorrência de trismo. Entretanto, as classificações N e M demonstraram correlação positiva e estatisticamente significativa para o maior risco de desenvolvimento de trismo ($p<0,05$ para ambas as variáveis).

Foi possível identificar que existiu um caráter dose-dependente para o desenvolvimento de trismo nos Grupos 1 e 2. Sendo que quanto maior a dose de radiação (em cGy) direcionada para o tumor primário dos pacientes, maior o risco para desenvolvimento de trismo, como apresentado nas Figuras 4 e 5.

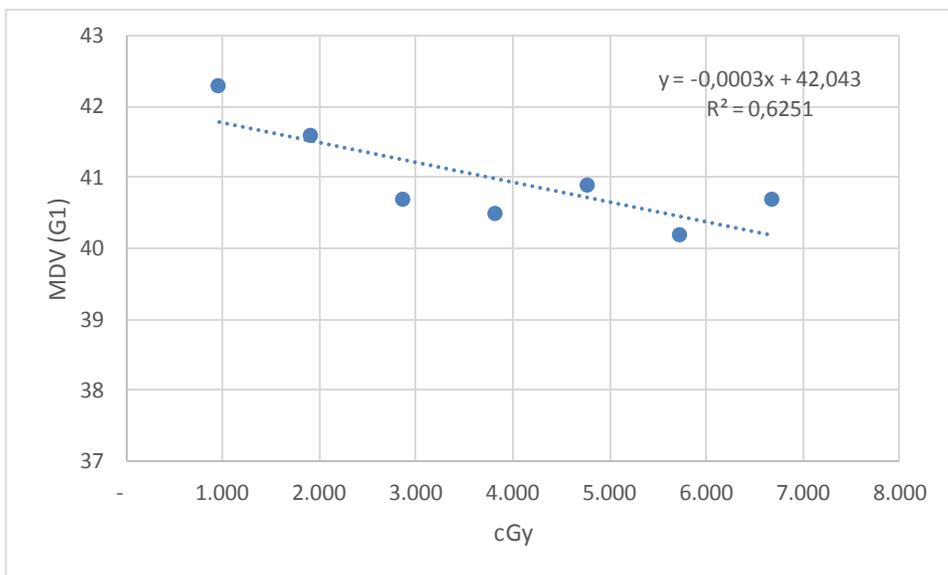


Figura 4 – Representação do coeficiente de correlação de Pearson entre as médias de MDV (em mm) e quantidade de radiação recebida (em cGy), com um coeficiente de determinação de $R^2 = 62\%$ ($p < 0,05$), para os pacientes do Grupo 1.

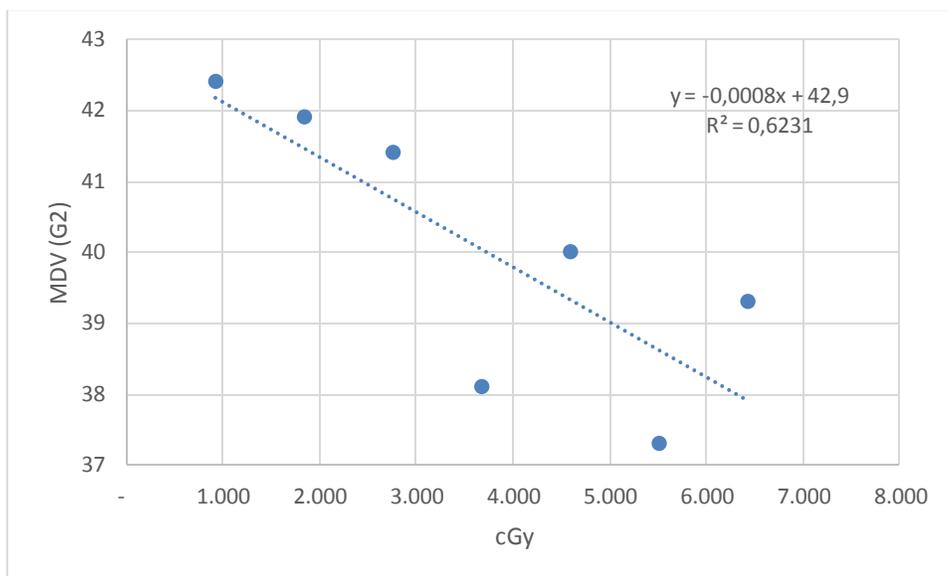


Figura 5 – Representação do coeficiente de correlação de Pearson entre as médias de MDV (em mm) e quantidade de radiação recebida (em cGy), com um coeficiente de determinação de $R^2 = 62\%$ ($p < 0,05$), para os pacientes do Grupo 2.

6 DISCUSSÃO

O perfil clínico-patológico da amostra de pacientes com CEC de cabeça e pescoço avaliada neste estudo vem ao encontro dos aspectos clínico-patológicos e demográficos tipicamente descritos na literatura pertinente aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com ampla predileção por pacientes do gênero masculino, com presença massiva dos fatores de risco clássicos para o CEC de boca, incluindo tabagismo e etilismo em grande quantidade e por longo período de tempo. A distribuição topográfica dos tumores encontrados nos pacientes desta amostra também está de acordo com o padrão tradicional da doença em brasileiros e de outras partes do mundo (Shah e Gil, 2009; Petersen, 2009; INCA, 2014).

Sabe-se que aproximadamente 2% dos pacientes com CEC em cabeça e pescoço apresentam trismo no momento do diagnóstico oncológico em decorrência da invasão dos músculos da mastigação pelo tumor. De forma semelhante, uma parcela significativa dos pacientes como CEC de cabeça e pescoço que receberam tratamento cirúrgico do tumor primário apresenta trismo secundário à seqüela cirúrgica envolvendo músculos da mastigação, articulação temporo-mandibular e tecidos moles bucais, entre outros (Dijkstra et al., 2006; Jager-Wittenaar et al., 2009; Johnson et al., 2010). No desenho do presente estudo, todos os pacientes que apresentaram trismo antes do início da radioterapia (secundário à infiltração tumoral ou seqüela cirúrgica) foram excluídos com o objetivo de se trabalhar com uma amostra homogênea cujos eventuais casos de trismo que se desenvolvessem durante a abordagem prospectiva pudessem ser associados exclusivamente com a ação direta da radioterapia sobre os músculos da mastigação.

A revisão da literatura relacionada à incidência do trismo em pacientes que receberam radioterapia na região da articulação temporomandibular e dos músculos da mastigação apresenta resultados controversos que chegam a variar de 6 a 86%. Esta discrepância pode ser explicada, ao menos em parte, pela falta

de critérios bem definidos e padronização clínica durante as medições de MDV. Além disto, os trabalhos já publicados nesta linha lançam mão de medições em amostras heterogêneas de pacientes com tumores malignos primários de diversas topografias, incluindo tumores de boca, de glândulas salivares, de nasofaringe, de sistema nervoso central e esôfago, sem primar pela seleção de uma amostra com tumores semelhantes e consequentes doses e campos de radiação similares. Adicionalmente, são escassos os trabalhos que excluíram de suas amostras os pacientes submetidos à cirurgia prévia à radioterapia (Nguyen et al., 1988; Kent et al., 2008; Jager-Wittenaar et al., 2009; Bensadoun et al., 2010; Johnson et al., 2010).

Sendo assim, com o objetivo de sobrepor as limitações dos trabalhos pregressos supramencionados, o estudo aqui apresentado seguiu os critérios previamente publicados por Dijkstra et al. (2006) para definir e monitorar trismo prospectivamente.

Zelou-se também por selecionar uma amostra com tumores exclusivos da região de cabeça e pescoço (excluindo-se tumores de topografias superiores – do ponto de vista anatômico – à boca e inferiores à laringe), de pacientes que não receberam tratamento cirúrgico prévio à radioterapia, com perfil clínico-patológico e demográfico semelhante e, consequentemente, estadiamento clínico da doença e dose final recebida durante a radioterapia similares.

Ainda com a preocupação de excluir o viés na origem do trismo em pacientes oncológicos, lançou-se mão de um grupo controle de pacientes oncológicos que receberam tratamento radioterápico em regiões externas aos campos de cabeça e pescoço. Contudo, é oportuno mencionar que ao buscar uma amostra desprovida das limitações supracitadas, obteve-se um número limitado de pacientes com CEC de cabeça e pescoço (20) no presente estudo. É imperioso ressaltar que limitações como esta foram recentemente descritas por outros grupos, como o estudo de Loorents et al. (2014) que após uma randomização inicial de 154 pacientes, conseguiu manter apenas 33 pacientes em

acompanhamento adequado para diagnóstico e prevenção de trismo induzido por radioterapia.

Sabe-se que a limitação na motilidade mandibular gerada pelo trismo rádio-induzido é decorrente de inflamação e fibrose causada diretamente pela radiação nos músculos da mastigação (Kent et al., 2008; Bensadoun et al., 2010; Johnson et al., 2010). Entretanto, não se compreende exatamente o motivo pelo qual grande parte dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço que foram tratados por meio da radioterapia (isolada ou em associação com a quimioterapia) não desenvolverá trismo. Este fenômeno pôde ser constatado no presente estudo, sendo que 35% dos 20 pacientes com CEC de cabeça e pescoço avaliados desenvolveram trismo. Mais detalhadamente, 30% dos pacientes tratados RDT2D e 40% daqueles tratados por RDT3D desenvolveram trismo que persistiu após 06 meses da conclusão da radioterapia. Como esperado, nenhum dos paciente irradiados para tumores distantes da região de cabeça e pescoço desenvolveu trismo. A técnica de radioterapia utilizada na presente amostra (RDT2D ou 3D) não influenciou no risco para o desenvolvimento do trismo. Interessantemente, um estudo recente também falhou ao procurar diferenças na incidência de trismo em pacientes que receberam tratamento do câncer de cabeça e pescoço por meio da radioterapia convencional e técnicas mais modernas, como a radioterapia de intensidade modulada (Kent et al., 2008).

Poucos estudos anteriormente publicados realizaram abordagem prospectiva para diagnosticar e avaliar a progressão do trismo decorrente da radioterapia, entre eles, Goldstein et al. (1999) avaliaram os efeitos da radioterapia na abertura e mobilidade mandibular de 58 pacientes diagnosticados com câncer em região de cabeça e pescoço e identificaram diminuição em 86% da amostra, de modo diretamente relacionado à dose de radiação recebida. Entretanto, no estudo supramencionado, a avaliação da abertura bucal pós-radioterapia ocorreu apenas uma vez entre o período 06 a 12 meses após a conclusão do tratamento. Bensadoun et al. (2010), por sua vez, identificou o início do trismo durante ou imediatamente após a conclusão do protocolo de tratamento radioterápico, sendo

que as limitações de abertura bucal se tornaram mais intensas após algumas semanas ou meses do final da radioterapia. No presente estudo, os casos de trismo identificados foram predominantemente diagnosticados na primeira e quinta semana da radioterapia nos grupos RDT2D e 3D, respectivamente. Os pacientes tratados pela modalidade 2D desenvolveram trismo no início do tratamento, enquanto os que receberam tratamento 3D desenvolveram trismo apenas na metade final do tratamento. No que diz respeito à progressão do trismo, notou-se que apenas 01 dos pacientes tratados por RDT2D apresentou aumento da intensidade de trismo após a conclusão do tratamento. Este fenômeno não foi observado em nenhum pacientes que desenvolveu trismo associado à RDT3D, cujos valores reduzidos de MDV permaneceram estáveis até 06 meses da conclusão da radioterapia.

A ausência de diferença encontrada entre as modalidades estudadas nesta tese (RDT2D e RDT3D) para o risco de desenvolvimento de trismo pode ser explicada pelo fato dos pacientes avaliados nos Grupos experimentais 1 e 2 apresentarem tumores avançados, o que diminuiu a possibilidade de colimação e diminuição do campo de radiação durante o planejamento e aplicação da RDT3D (este é o principal avanço técnico desta modalidade tridimensional). Conseqüentemente, o potencial da RDT3D diminuir a toxicidade para os tecidos normais adjacentes aos tumores – incluindo articulação temporomandibular e músculos da mastigação – foi diminuído pelos grandes volumes tumorais que foram irradiados.

Foi possível correlacionar a dose de radiação direcionada para os tumores dos pacientes que desenvolveram trismo neste estudo e constatou-se que a intensidade do trismo aumentou às expensas do incremento da dose de radiação acumulada com a progressão do tratamento radioterápico, resultado semelhante ao descrito anteriormente por Goldstein et al. (1999). De modo semelhante, a associação da quimioterapia com qualquer uma das modalidades de radioterapia estudadas nesta tese não se mostrou importante para aumentar o risco do desenvolvimento de trismo. A topografia do tumor mais frequentemente

associadas à ocorrência de trismo na presente amostra foi a orofaringe, fato relacionado ao campo de radiação utilizado para os tumores de orofaringe que, por localização anatômica, costuma demandar o desenho de campos de radiação que abrangem articulação temporomandibular e os músculos da mastigação, tecidos e estruturas fundamentais no desenvolvimento do trismo. O estadiamento clínico da doença aumentou o risco para o desenvolvimento do trismo, sobretudo, associado aos critérios tumorais N e M.

Neste estudo, não foi possível correlacionar a ocorrência de outras toxicidades odontológicas da radioterapia com o risco para o desenvolvimento de trismo, pois não foi possível gradar mucosite, hipossalivação e infecções bucais oportunistas durante o tratamento radioterápico, esta seria uma abordagem relevante pois existe evidência que este agregado de complicações bucais da radioterapia possa implicar na diminuição na MDV (Scully e Epstein, 1996). Tendo em vista esta situação clínica mencionada acima, é possível conjecturar que a presença de mucosite pode ter sido responsável – ao menos em parte – pelas alterações transitórias nos valores de MDV que afetaram os pacientes com trismo em ambos os grupos, principalmente naqueles tratados por RDT3D. Entretanto, foi possível observar que o estado odontológico (dentados ou edentados) dos pacientes dos Grupos 1 e 2, não influenciou no risco para o desenvolvimento do trismo.

Em conclusão, dentro dos limites deste estudo, foi possível observar uma incidência global de 35% de trismo em pacientes com CEC de cabeça e pescoço tratados por meio de radioterapia. Sendo que a extratificação por modalidade de radioterapia mostrou incidência de 30% de trismo em pacientes tratados por RDT2D e 40% naqueles tratados por RDT3D. A topografia tumoral mais frequentemente associada ao trismo foi a orofaringe, com tendência de diminuição da MDV diretamente relacionada ao aumento da quantidade de radiação direcionada ao tumor primário e ao estágios clínicos mais avançados da doença.

Finalmente, a modalidade de radioterapia, a associação da radioterapia com a quimioterapia e o estado odontológico dos pacientes não mostraram significância estatística para o risco aumentado de desenvolvimento de trismo. Os casos de trismo associados à RDT2D se desenvolvem mais precocemente do que aqueles associados à RDT3D e o desenvolvimento do trismo parece estar restrito ao período do tratamento radioterápico, sem tendência significativa à progressão da limitação de abertura bucal após a conclusão da RDT.

7 CONCLUSÃO

- A incidência global do trismo radio-induzido na presente amostra de pacientes com CEC de cabeça e pescoço foi de 35%;
- A RDT2D gerou trismo em fases mais precoces do tratamento, quando comparada à RDT3D;
- Não houve diferença entre RDT2D e RDT3D para o risco de desenvolvimento de trismo após seis meses da conclusão do tratamento radioterápico;
- A dose de radiação direcionada ao tumor primário foi determinante para a progressão do trismo, entretanto, ele se estabiliza com o final da RDT, a despeito da modalidade utilizada;
- A topografia do tumor em orofaringe e o estadiamento clínico mais avançado aumentaram o risco de desenvolvimento de trismo;
- A associação da RDT com a quimioterapia e o estado odontológico dos pacientes não aumentou o risco para desenvolvimento de trismo.

REFERÊNCIAS

Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Trismus Section, Oral Care Study Group, Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 1033-8.

Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FK. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 979-84.

Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JL. Criteria for trismus in head and neck oncology *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(4): 337-42.

Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88(3): 365-73.

Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Internacional*. 2003; 34(9): 693-717.

INCA - Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van Oort RP, Roodenburg JL. Variation in repeated mouth-opening measurements in head and neck cancer patients with and without trismus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 38(1): 26-30.

Johnson J, van As-Brooks CJ, Fagerberg-Mohlin B, Finizia C. Trismus in head and neck cancer patients in Sweden: incidence and risk factors. *Med Sci Monit.* 2010; 16(6): CR278-82.

Kent LM, Brennan MT, Noll JL, Fox PC, Burri SH, Hunter JC, Lockhart PB. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008; 16(3): 305-9.

Kowalski LP, Carvalho AL, Priante AVM, Magrin J. Predictive factors for distant metastasis from oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2005; 41(5): 534-41.

Loorents V, Rosell J, Karlsson C, Lidbäck M, Hultman K, Örjeson S B. Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus – a randomised study. *Acta Oncologica.* 2014; 53(4): 530–538.

Mazeron R, Tao Y, Lusinchi A, Bourhis J. Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 402-8.

National Cancer Institute (National Institutes of Health), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4.0 ed. 2009, Maryland: U.S. Department of health and human service, USA.

Nguyen TD, Panis X, Frosissart D, Legros M, Coninx P, Loirette M. Analysis of late complications after rapid hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14(1): 23-5.

Petersen PE. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization. *Oral Oncology.* 2009; 45(4): 454-460.

Ribeiro AC, Silva AR, Simonato LE, Salzedas LM, Sundefeld ML, Soubhia AM. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: a descriptive study in Brazilians. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 47(2): 95-8.

Santos-Silva AR, Rosa GB, Eduardo CP, Dias RB, Brandao TB. Increased risk for radiation-related caries in cancer patients using topical honey for the prevention of oral mucositis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(11): 1335-36.

Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006; 7(2): 175-83.

Scully C, Epstein J B. Oral Health Care for the Cancer Patient. *Oral Oncol.* 1996; 32(5): 281-92.

Scully C, Felix DH. Oral medicine – update for the dental practitioner for oral cancer. *Br Dent J.* 2006; 200(1): 13-7.

Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 301-8.

Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 394-401.

Specenier PM, Vermorken JB. Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 409-15.

Thariat J, Bolle S, Demizu Y, Marcy P, Hu Y, Santini J, Bourhis J, Pommier P. New techniques in radiation therapy for head and neck cancer: IMRT, CyberKnife, pro-

tons, and carbon ions. Improved effectiveness and safety? Impact on survival? Anti-cancer drugs. 2011; 22(7): 596 -606.

Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009; 45(4-5): 309-16.

	<p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS</p>	
<p>CERTIFICADO</p>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Estudo prospectivo da incidência de trismo induzido por radioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular de boca", protocolo nº 085/2013, dos pesquisadores Gustavo Kiyosen Nakayama e Alan Roger dos Santos Silva, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 06/11/2013.</p>		
<p>The Ethics Committee in Research of the Piracicaba Dental School - University of Campinas, certify that the project "A prospective study of radiation-induced trismus in patients with oral squamous cell carcinoma", register number 085/2013, of Gustavo Kiyosen Nakayama and Alan Roger dos Santos Silva, 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 on Nov 06, 2013.</p>		
<p>Prof. Dr. Felipe Bevilacqua Prado Secretário CEP/FOP/UNICAMP</p>	<p>Profa. Dra. Livia Maria Andaló Tenuta Coordenadora CEP/FOP/UNICAMP</p>	
<p><small>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.</small></p>		

ANEXO 02 – Ficha de Avaliação e Acompanhamento

IDENTIFICAÇÃO		Número: _____ Grupo _____	
Prontuário Nº: _____		Data: ____/____/____	
Nome: _____			
Gênero: M () F ()	D.N.: ____/____/____	Idade: _____	
Rua/Avenida: _____			
Cidade: _____			
Bairro: _____			
e-mail: _____			
Melhor forma entrar contato: _____		Meio Urbano () Rural ()	
Telefone: _____			
Hábitos			
Fuma: Sim () Não ()		Com que idade começou a fumar: _____ anos	
Quantos cigarros fuma por dia: _____			
Com qual frequência você utiliza bebidas com álcool ? (0) nunca (1) mensalmente ou menos (2) 2-4 vezes ao mês (3) 2-3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana			
Quantas bebidas alcoólicas você costuma tomar nesses dias ? (0) 1 ou 2 (1) 3 ou 4 (2) 5 ou 6 (3) 7 a 9 (4) 10 ou mais			
Com que frequência toma mais que 6 drinks em uma única ocasião ? _____			
Localização do tumor primário			
Tumor			
Tempo do tratamento radioterápico			
Dose total de radiação em Grays (Gy)			
Tipo da radioterapia empregada			
Área de radioterapia empregada			
Presença de trismo antes da radioterapia			
Saúde Bucal Adequação Prévia Realizada: _____			
Droga utilizada na quimioterapia			
Mucosite			
Hipossalivação			
Cárie de radiação			