

**TEREZA APARECIDA DELLE VEDOVE SEMENOFF**

A utilização do lauril-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio (HcT10) aumenta o fluxo salivar em pacientes submetidos à radioterapia

**Araçatuba – SP  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

# **TEREZA APARECIDA DELLE VEDOVE SEMENOFF**

A utilização do lauril-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio (HcT10) aumenta o fluxo salivar em pacientes submetidos à radioterapia

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Odontologia – Área de Concentração Estomatologia.

**Orientador: Prof. Adjunto Éder Ricardo Biasoli.**

**Araçatuba – SP  
2009**

Catálogo-na-Publicação

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Semenoff, Tereza Aparecida Delle Vedove  
S471e A utilização do lauril-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio (HcT10) aumenta o fluxo salivar em pacientes submetidos à radioterapia. / Tereza Aparecida Delle Vedove Semenoff. -  
Araçatuba : [s.n.], 2009  
78 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba, 2009  
Orientador: Prof. Éder Ricardo Biasoli

1. Neoplasias 2. Radioterapia 3. Xerostomia 4. Dodecilsulfato de Sódio 5. Hidróxido de cálcio

Black D64  
CDD 617.632

## Dados Curriculares

- Nascimento:** 25 de Abril de 1976 – Cuiabá/MT
- Filiação:** José Vanderi Delle Vedove  
Alice do Nascimento
- 1994/1999** Graduação em Odontologia pela Universidade de Cuiabá – UNIC/MT
- 1999/2000** Especialização em Endodontia pela Associação Brasileira de Odontologia – ABO /MT
- 2001/2002** Mestrado em Odontologia. Área de Concentração Endodontia pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA/RS
- 2007/2009** Doutorado em Odontologia. Área de Concentração Estomatologia pela Universidade Estadual Paulista – UNESP – Araçatuba

# DEDICATÓRIA

---

## **Dedicatória**

A **todos os pacientes**, que aceitaram participar deste estudo sem medir esforços, para auxiliar a obtenção de respostas a cerca da xerostomia radioinduzida. Sem a paciência e boa vontade de vocês não haveria forma de concluirmos este trabalho!

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

## **Agradecimentos Especiais**

Ao meu Orientador **Prof. Dr. Éder Ricardo Biasoli**, pela maestria em nortear e ensinar. E, principalmente obrigada pela convivência agradável, pelo exemplo de alegria, desprendimento e competência. Gostaria que soubesse que sua receptividade e carinho nunca serão esquecidos.

Aos Doutores **Ana Maria Garcia Cardoso, Júlio César Pereira Cardoso Júnior, Júlio Cesar Pereira Cardoso Neto, José Valter Martins e Cejana Casemiro Deus Cardoso** que me receberam na **URRMEV** – Unidade Regional de Radioterapia e Megavoltagem de São José do Rio Preto permitindo-me acompanhar os pacientes.

Á **Dimem Medicina Nuclear** nas pessoas do **Dr. Murilo Bertocco Meirelles e Dr. Crésios Pereira de Moraes Filho** pela realização e análise das cintilografias e pela paciência em receber a mim e aos meus pacientes. Sem a colaboração de vocês, certamente, este trabalho não teria saído do projeto... Obrigada!

# **AGRADECIMENTOS**

---

## **Agradecimentos**

A **Deus** e a **Jesus Cristo** pela presença constante e amorosa em nossas vidas.

À minha mãe, **Alice**, pelo amor incondicional recebido durante toda a minha vida, pela segurança passada, e pelo exemplo de simplicidade e determinação. Mãe, você é meu porto seguro... Sem seu apoio e incentivo eu não conseguiria.

Ao meu pai, **José Vanderi**, pelo carinho de todos os momentos e pela aceitação pronta e constante de todos meus defeitos e qualidades. Eu amo você...

Ao meu esposo, **Alex Semenoff Segundo** pela constante ajuda durante estes três anos... Sobretudo, agradeço pela sua presença em minha vida e pela incontestável certeza de quão poderoso e infinito é o amor que sentimos um pelo outro.

À minha sogra **Maria Odete** e às minhas cunhadas **Tatiana** e **Larissa** pelo suporte incomensurável para que eu pudesse continuar trabalhando nos finais de semana...

A **toda minha família** pela compreensão e paciência recebidas nestes três anos de ausência

Aos **Professores Glauco Issamu Miyahara, Norberto Perri de Moraes** e **Alvimar Lima de Castro** pelo convívio agradável e pelo exemplo de dedicação ao ensino.

**A todos os Professores do Doutorado** que de diversas maneiras me instigaram a vontade de aprender sempre...

**Aos funcionários do COB**, em especial a **Juliana, Naná, Jane e Suzy**, pelo acolhimento, pela paciência e pela amizade. Tenham certeza que guardarei para sempre uma doce lembrança de cada uma de vocês em meu coração.

Aos meus colegas de curso, **Henrique José Baldo de Toledo, Sâmira Âmbar Lins, João Batista Vieira, Ellen Cristina Gaetti-Jardim, Rafael Akira Murayama** e, em especial a **Fátima Regina Nunes de Souza** pela troca de experiências, pelo incentivo, exemplo de desprendimento e convívio alegre nas madrugadas entre Araçatuba e Rio Preto.

Ao meu amigo **Daniel Galera Bernabé** cujo companheirismo e amizade tornaram minha estada aqui muito mais proveitosa e rica em aprendizado. Obrigada pela paciência que teve comigo e, sobretudo pelo exemplo de solidariedade e respeito ao próximo.

Ao **Prof. Dr. Miguel Carlos Madeira** pelo exemplo de humildade e empenho em aprender e em ensinar. Se hoje estou concluindo esta etapa muito devo a você.

**Aos funcionários da URRVEV** principalmente a **Mirtes Ruiz Rodrigues, Maria Aglais de Oliveira, Leidiane de Carvalho Quintiliano, Fernanda C. Mantovani, Sonia Zanforlin Dejuli, Tatiana Carlo Moreno, Maria Lúcia R. Raimundo, Dayse Marly Alves Fabri, Maria Rossini Colenghi, Benedita S. Maciel Fernandes** pela inestimável ajuda durante a parte experimental de minha Tese. Aos Físico-médicos **Fernando José**

**Coelho e Leonardo Lira do Amaral** e à psicóloga **Maria Belmira Almeida Garcia**.

Aos amigos da seção de Pós-Graduação **Valéria, Diogo e Marina** pelas orientações prestadas e ajuda durante todo o Doutorado.

**À Pós-Graduação** em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UNESP – Araçatuba, na pessoa de seu coordenador **Prof. Idelmo Rangel Garcia Júnior** e ao Centro de Oncologia Bucal – COB, na pessoa da supervisora **Profa. Dra. Maria Lúcia Marçal Mazza Sundfeld** por terem me recebido e proporcionado a chance de concluir o Doutorado.

A **Todos** os que de alguma maneira me ajudaram na finalização deste trabalho.

**ΕΠΙΓΡΑΦΕ**

---

## EPÍGRAFE

Onde você vê um obstáculo,  
alguém vê o término da viagem  
e o outro vê uma chance de crescer.  
Onde você vê um motivo pra se irritar,  
Alguém vê a tragédia total  
E o outro vê uma prova para sua paciência.  
Onde você vê a morte,  
Alguém vê o fim  
E o outro vê o começo de uma nova etapa...  
Onde você vê a fortuna,  
Alguém vê a riqueza material  
E o outro pode encontrar por trás de tudo, a dor e a miséria total.  
Onde você vê a teimosia,  
Alguém vê a ignorância,  
Um outro compreende as limitações do companheiro,  
percebendo que cada qual caminha em seu próprio passo.  
E que é inútil querer apressar o passo do outro,  
a não ser que ele deseje isso.  
Cada qual vê o que quer, pode ou consegue enxergar.  
"Porque eu sou do tamanho do que vejo.  
E não do tamanho da minha altura".

**Fernando Pessoa**

## **RESUMO**

---

## Resumo

SEMENOFF TADV. A utilização do lauril-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio (HcT10) aumenta o fluxo salivar em pacientes submetidos à radioterapia. [Tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2009.

**Objetivo:** Avaliar o fluxo salivar e a fração de eliminação cintilográfica de pacientes tratados com bochecho de lauril-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio (HcT10) durante ou após o tratamento radioterápico na região cervicofacial. **Casuística e método:** Os pacientes foram divididos em dois grupos: O grupo I (G1) foi composto por pacientes pós-irradiados (n=20) e o grupo II (G2) por pacientes que seriam submetidos à radioterapia no início deste estudo (n=23). Os pacientes foram avaliados através de sialometria, tendo sido realizada uma coleta de saliva antes do início dos bochechos e 4 outras a cada 14 dias (C1-C5), e de cintilografia, sendo uma realizada antes do início dos bochechos e outra entre 3 e 4 meses depois. Dois pacientes do G1 e oito pacientes do G2 não fizeram as secundas cintilografias. **Resultados:** Houve, a partir de C4, aumento significativo na quantidade de saliva quando comparada à C1 ( $p<0,05$ ) para o G1 e decréscimo da quantidade de saliva para o G2 mesmo com o uso do HcT10 ( $p<0,05$ ). Os resultados da cintilografia demonstraram que houve aumento da função das glândulas parótidas do G1 ( $p<0,05$ ), sem, entretanto haver diferenças para as glândulas submandibulares ( $p>0,05$ ). Em relação ao G2 houve decréscimo da função de todas as glândulas salivares ( $p<0,05$ ). **Conclusão:** O HcT10 mostrou-se benéfico para o

aumento de saliva no G1, porém não foi capaz de manter a quantidade de saliva para o G2.

**Palavras-chave:** Neoplasias, Radioterapia, Xerostomia, Dodecilsulfato de sódio, Hidróxido de cálcio.

# **ABSTRACT**

---

## **Abstract**

SEMENOFF TADV. The use of sodium lauryl sulfate associated with calcium hydroxide (HcT10) increase salivary flow in patients undergoing radiotherapy [Thesis]. Araçatuba: Dentistry School Univ Estadual Paulista; 2008.

**Objective:** To evaluate salivary flow and the scintigraphic elimination of patients treated with a rinse of sodium lauryl sulphate associated with calcium hydroxide (HcT10) during or after radiation therapy in the cervicofacial area.

**Methods:** Patients were divided into two groups: Group I (G1) was composed with post-irradiated patients (n=20) and Group II (G2) was composed with patients who were undergoing radiotherapy at the start of this study (n=23).

Patients were evaluated by sialometry - one saliva collection before the start of mouthwash and 4 other every 14 days (C1-C5), and scintigraphy, the first one performed before the start of the mouthwash and the last one between 3 and 4 months later Two patients in G1 and eight patients in G2 did not perform the secondary scintigraphy. **Results:** There was, from C4, a significant increase in

the amount of saliva when compared to C1 ( $p < 0.05$ ) for G1 and a decreased amount of saliva into G2 even with the use of HcT10 ( $p < 0.05$ ). The results of scintigraphy demonstrated an augmentation in the parotid gland function in G1 ( $p < 0.05$ ), without, however there are differences in the submandibular glands ( $p > 0.05$ ). Regarding the G2 to a decrease in light of all the salivary glands ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** HcT10 proved to be beneficial to increase salivary flow in G1, but it was unable to keep the amount of saliva for the G2.

**Keywords:** Neoplasm, Radiotherapy, Xerostomia, Sodium Dodecyl Sulfate, Calcium Hydroxide.

## **LISTA DE FIGURAS**

---

## Lista de Figuras

	<b>Página</b>
<b>Figura 1 –</b> Figura demonstrativa do preparo do HcT10 – 900 mililitros de água destilada (A); 100 mililitros de lauril-sulfato de sódio (B); um grama de pó de hidróxido de cálcio (C); todos os componentes sendo misturados em um frasco de um litro (D).	<b>40</b>
<b>Figura 2 –</b> Demonstração do frasco contendo 500 mililitros da solução de HcT10 e da seringa Luer de 10 mililitros entregues aos pacientes que participaram da pesquisa.	<b>41</b>
<b>Figura 3 –</b> Demonstração do funil acoplado no tubo de ensaio (A) e do paciente em posição para a realização da coleta total não estimulada da saliva (B).	<b>42</b>
<b>Figura 4 –</b> Esquema demonstrativo dos momentos das coletas de saliva dos pacientes pós irradiados – Grupo I.	<b>43</b>
<b>Figura 5 –</b> Esquema demonstrativo dos momentos das coletas de saliva dos pacientes que foram submetidos a radioterapia no início deste estudo – Grupo II.	<b>43</b>
<b>Figura 6 –</b> Esquema demonstrativo dos momentos da realização das cintilografias, iniciais e finais, dos pacientes pós irradiados – Grupo I.	<b>45</b>
<b>Figura 7 –</b> Esquema demonstrativo dos momentos da realização das cintilografias, iniciais e finais, dos pacientes que foram submetidos à radioterapia no início deste estudo – Grupo II.	<b>45</b>
<b>Figura 8 –</b> Figura demonstrativa de uma cintilografia inicial de um paciente do grupo I.	<b>51</b>
<b>Figura 9 –</b> Figura demonstrativa de uma cintilografia final do mesmo paciente da figura 8.	<b>51</b>
<b>Figura 10 –</b> Figura demonstrativa de uma cintilografia inicial de um paciente do grupo II.	<b>52</b>
<b>Figura 11 –</b> Figura demonstrativa de uma cintilografia final do mesmo paciente da figura 10.	<b>53</b>

## **LISTA DE TABELAS**

---

## Lista de Tabelas

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1 –</b> Tabela referente às médias e desvios padrões do fluxo salivar (ml/min) dos pacientes pós irradiados (Grupo I).	<b>48</b>
<b>Tabela 2 –</b> Tabela referente às médias e desvios padrões do fluxo salivar (ml/min) dos pacientes submetidos a radioterapia no início deste estudo (Grupo II)..	<b>49</b>
<b>Tabela 3 –</b> Tabela referente às médias e desvios padrões da fração de eliminação da saliva – em arco cosseno – durante a cintilografia das glândulas salivares dos pacientes pós irradiados (Grupo I).	<b>50</b>
<b>Tabela 4 –</b> Tabela referente às médias e desvios padrões da fração de eliminação da saliva – em arco cosseno – durante a cintilografia das glândulas salivares dos pacientes submetidos à radioterapia no início deste estudo (Grupo II).	<b>52</b>

## **LISTA DE GRÁFICOS**

---

## Lista de Gráficos

	<b>Página</b>
<b>Gráfico 1 –</b> Demonstrativo das médias e desvios padrões das coletas de saliva após o tratamento radioterápico com o uso do HcT10 (Grupo I).	<b>48</b>
<b>Gráfico 2 –</b> Demonstrativo das médias e desvios padrões das coletas de saliva durante o tratamento radioterápico com o uso do HcT10 (Grupo II).	<b>49</b>

## **LISTAS DE ABREVIATURAS**

---

## Lista de Abreviaturas

<b>g</b>	Gramma
<b>ml</b>	Mililitro
<b>ml/min</b>	Mililitros por minuto
<b>mCi</b>	Millicurie
<b>N</b>	Número de pacientes
<b>HcT10</b>	Associação de 1g de hidróxido de cálcio, 100ml de lauril-sulfato de sódio e 900ml de água
<b>HcT20</b>	Associação de 2g de hidróxido de cálcio, 200ml de lauril-sulfato de sódio e 800ml de água
<b>GI</b>	Grupo um
<b>GII</b>	Grupo dois
<b>C1</b>	Primeira coleta do fluxo salivar
<b>C2</b>	Segunda coleta do fluxo salivar
<b>C3</b>	Terceira coleta do fluxo salivar
<b>C4</b>	Quarta coleta do fluxo salivar
<b>C5</b>	Quinta coleta do fluxo salivar
<b>Ci</b>	Cintilografia inicial
<b>Cf</b>	Cintilografia final
<b>COB</b>	Centro de Oncologia Bucal
<b>FOA</b>	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
<b>URRMEV</b>	Unidade de Radioterapia e Megavoltagem de São José do Rio Preto

## SUMÁRIO

---

## **Sumário**

	<b>Página</b>
Resumo	<b>15</b>
Abstract	<b>18</b>
Lista de Figuras	<b>21</b>
Lista de Tabelas	<b>23</b>
Lista de Gráficos	<b>25</b>
Lista de Abreviaturas	<b>27</b>
Sumário	<b>29</b>
<b>1.</b> Introdução	<b>31</b>
<b>2.</b> Proposição	<b>35</b>
<b>3.</b> Casuística e Método	<b>37</b>
<b>3.1.</b> Casuística	<b>38</b>
<b>3.2.</b> Método	<b>40</b>
<b>3.3.</b> Análise Estatística	<b>46</b>
<b>4.</b> Resultados	<b>47</b>
<b>4.1.</b> Resultados das Sialometrias do Grupo I	<b>48</b>
<b>4.2.</b> Resultados das Sialometrias do Grupo II	<b>49</b>
<b>4.3.</b> Resultados das Cintilografias do Grupo I	<b>50</b>
<b>4.2.</b> Resultados das Cintilografias do Grupo II	<b>51</b>
<b>5.</b> Discussão	<b>54</b>
<b>6.</b> Conclusões	<b>61</b>
<b>7.</b> Referências Bibliográficas	<b>63</b>
<b>8.</b> Anexos	<b>67</b>
<b>8.1.</b> Anexo I	<b>68</b>
<b>8.2.</b> Anexo II	<b>69</b>
<b>8.3.</b> Anexo III	<b>70</b>
<b>8.4.</b> Anexo IV	<b>71</b>

# **1. INTRODUÇÃO**

---

## 1. Introdução

A utilização da radioterapia, seja de forma adjuvante ou exclusiva, é um importante elemento dos protocolos de tratamento do câncer de cabeça e pescoço [1, 2]. Contudo, a radiação ionizante traz consigo diversos efeitos colaterais, que variam em incidência, gravidade e dificuldade de tratamento. Em relação aos efeitos bucais, podemos citar a mucosite, a perda do paladar, a hipofunção salivar, as alterações da microbiota bucal, o trismo, a necrose de tecido mole, a cárie de radiação e a osteorradionecrose [3-7].

Entre todos os efeitos adversos da radioterapia que envolve a região cervicofacial, o mais comum é a hipossalivação [4, 6]. Esta alteração ocorre, basicamente, em decorrência dos danos moleculares e celulares sofridos pelas glândulas salivares envolvidas no campo irradiado, sendo acentuada quando o paciente foi submetido a esvaziamento cervical [3, 8, 9]. Os tecidos glandulares submetidos à radioterapia sofrem hialinização, oclusão de pequenos vasos, alterações degenerativas e inflamatórias, endarterite, trombose, substituição de seus ácinos por tecido conjuntivo colagenoso frouxo e atrofia glandular [6, 8].

De forma geral, a irradiação dos tecidos glandulares pode proporcionar uma redução de 70% no fluxo salivar já na primeira quinzena da radioterapia, chegando até 95% ao final do tratamento radioterápico. Estas seqüelas podem ocorrer de forma temporária ou permanente, dependendo da dose total e do local da radiação, levando o paciente irradiado a relatar sensação de boca seca que, neste caso, pode ser entendido como conseqüência da hipofunção glandular [6].

O hipofluxo salivar afeta, de muitas maneiras a saúde dos pacientes envolvidos, pois esta situação dificulta o processo de formação e de digestão inicial do bolo alimentar, inibe o carreamento das partículas alimentares até os botões gustativos, aumentando a perda do paladar. Influencia a fala e a deglutição em função do ressecamento da mucosa bucal e determina um decréscimo da proteção imunológica da boca pela deficiência das imunoglobulinas [10, 11].

Ao longo do tempo muitos autores têm tentado encontrar soluções para este problema, quer seja estimulando o fluxo salivar após o tratamento radioterápico, ou tentando proteger os tecidos glandulares durante a radioterapia. As terapias propostas variam desde as mais simples como a melhora da hidratação do paciente através da ingestão constante de água e a utilização de substitutos salivares [10, 12] até as mais sofisticadas como a utilização da amifostina [13, 14], da acupuntura [15], passando pela ingestão de fármacos como a cemiveline e a pilocarpina [16] que mais recentemente, vem sendo proposta na forma de bochecho [17].

Neste sentido, tem-se avaliado a eficácia de bochechos com uma substância denominada HcT20, inicialmente proposta para tratamento endodôntico e periodontal [18-20], na diminuição da hipofunção salivar radioinduzida em pacientes durante e após a radioterapia da região cervicofacial [21-23].

Apesar dos resultados destas pesquisas terem sido promissores para o aumento do fluxo salivar, alguns pacientes relataram ardência na mucosa bucal durante a realização dos bochechos [21-23], desta forma, objetivamos avaliar o fluxo salivar total não estimulado e a fração de eliminação cintilográfica de

pacientes tratados com bochecho de uma solução menos concentrada de lauril sulfato de sódio e hidróxido de cálcio, o HcT10, durante ou após o tratamento radioterápico na região cervicofacial.

## **2. PROPOSIÇÃO**

---

## **2. Proposição**

Avaliar o fluxo salivar total não estimulado e a fração de eliminação cintilográfica de pacientes tratados com bochecho de lauril-sulfato de sódio e hidróxido de cálcio (HcT10) durante ou após o tratamento radioterápico na região cervicofacial.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**

---

### **3. Casuística e Método**

#### **3.1 Casuística**

Este estudo foi realizado com pacientes do Centro de Oncologia Bucal (COB) da Universidade Estadual Paulista – UNESP e da Unidade Regional de Radioterapia e Ortovoltagem – URRMEV – de São José do Rio Preto / SP, no período de Outubro de 2007 a Julho de 2009.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia da UNESP, Campus de Araçatuba/SP sob o protocolo de número 2007-01344 (Anexo I).

Os pacientes foram divididos em dois grupos. Aqueles enquadrados no grupo I haviam recebido radioterapia há no mínimo dois e no máximo 12 meses e aqueles enquadrados no grupo II iriam iniciar o tratamento radioterápico.

Todos os pacientes foram submetidos à teleterapia convencional com aceleradores lineares de megavoltagem (Clinac 4/100 - Varian Medical Systems - EUA) em região cervicofacial bilateralmente (Anexo II.A) com dose total de radiação entre 5040 e 7020 cGy. Sendo esta distribuída em doses diárias únicas de 180 ou 200 cGy, em cinco dias por semana, num total de no mínimo cinco e de no máximo sete semanas. Não importando o diagnóstico histopatológico, sítio primário ou estadiamento clínico da lesão cancerígena.

Os pacientes do grupo I foram selecionados após análise de 146 prontuários, dos quais 12 foram descartados devido a óbito, 26 devido ao quadro clínico ter índice de Karnofsky menor ou igual a 70. Quarenta e quatro pacientes não foram localizados devido a informações desatualizadas e 29 não quiseram participar da pesquisa.

Dos 35 pacientes que compareceram ao COB ou à URRMEV, oito eram hipertensos e faziam uso de medicação sistêmica, quatro faltaram por duas semanas consecutivas às datas marcadas para as coletas salivares. Dois pacientes faleceram após realização da cintilografia e das coletas iniciais de saliva e um paciente manifestou vontade de parar com a pesquisa. Dois pacientes não compareceram para realizarem as cintilografias finais.

De forma que, no grupo I 20 pacientes (com idade entre 33 e 77 anos com média de 55 anos; 14 homens e 6 mulheres; 15 caucasianos e 5 não-caucasianos) realizaram as 5 coletas salivares, destes 18 pacientes realizaram as cintilografias iniciais e finais.

Por outro lado, 125 pacientes foram informados e convidados a participarem do projeto de pesquisa para comporem o grupo II. Destes, 30 pacientes estavam classificados com índice de Karnofsky menor ou igual a 70 e foram considerados inaptos para participarem da pesquisa. Dos 95 pacientes restantes somente 35 deles aceitaram participar do trabalho.

Entretanto, cinco destes pacientes tiveram seus tratamentos radioterápicos suspensos por mais de oito dias, e sete faltaram aos dias marcados para coleta de saliva ou relataram não terem feito os bochechos adequadamente. Por outro lado, oito pacientes não realizaram as cintilografias finais.

Desse modo, o grupo II foi formado por 23 pacientes (com idade entre 44 e 80 anos de idade, com média de 60 anos; 18 homens e 5 mulheres; 18 caucasianos e 5 não-caucasianos) que realizaram todas as coletas do fluxo salivar e 15 pacientes que, além das coletas de saliva, se submeteram às cintilografias iniciais e finais propostas neste estudo.

### 3.2. Método

Para confecção do medicamento pesou-se um grama de pó de hidróxido de cálcio Pró Análise - PA (Dinâmica Química Contemporânea – Diadema – SP) em balança de precisão (Mettler – Toledo Internacional Inc. – Suíça) separando-os em recipientes individuais (Pote PLC – Elyplast. São José do Rio Preto – SP).

Em seguida, com auxílio de um funil adaptado em um frasco com capacidade de um litro, misturava-se um grama de hidróxido de cálcio a 100 mililitros de lauril-sulfato de sódio (Tergensol – INODON – Porto Alegre – RS) e 900 mililitros de água destilada (Figura 1).



**Figura 1** – Figura demonstrativa do preparo do HcT10 – 900 mililitros de água destilada (A); 100 mililitros de lauril-sulfato de sódio (B); um grama de pó de hidróxido de cálcio (C); todos os componentes sendo misturados em um frasco de um litro (D).

A solução era preparada a cada semana e armazenada em garrafas farmacêuticas impermeáveis à luz de 500 mililitros cada (Ref. 30127. Elyplast. São José do Rio Preto – SP).

Todos os pacientes recebiam um frasco de 500 mililitros e uma seringa Luer (Labor Jet – ZiboShanchuan – China) de 10 mililitros (Figura 2) a cada 14 dias. Sendo orientados a manterem os frascos em local seco e fresco, a agitarem vigorosamente a solução antes do uso e a realizarem os bochechos com 10 mililitros da solução durante um minuto, a cada 12 horas.



**Figura 2** – Demonstração do frasco contendo 500 mililitros da solução de HcT10 e da seringa Luer de 10 mililitros entregue aos pacientes que participaram da pesquisa.

As coletas de saliva total não estimulada foram realizadas pelo mesmo profissional quinzenalmente, no mesmo local, no mesmo horário e antes que os pacientes fizessem o desjejum, procurando-se manter silêncio e baixa luminosidade na sala durante a realização de todas as coletas [24]. Aliado a isso, pedia-se aos pacientes que não fumassem e não ingerissem bebida alcoólica por 90 minutos antes dos horários das coletas [22,23].

Cinco minutos antes do início das coletas era solicitado que o paciente ficasse sentado, sem conversar e o mais relaxado possível. Após este tempo

pedia-se para que o paciente deglutisse toda a saliva acumulada na boca e, somente então, se iniciava o processo de coleta.

Pedia-se que o paciente expelisse a secreção salivar não estimulada, contida na cavidade bucal, em um funil de oito centímetros de diâmetro acoplado a um tubo de ensaio (TTP – Suíça) com capacidade para 15 mililitros, pelo tempo de dez minutos (Figura 3).



**Figura 3** – Demonstração do funil acoplado no tubo de ensaio (A) e do paciente em posição para a realização da coleta total não estimulada da saliva (B).

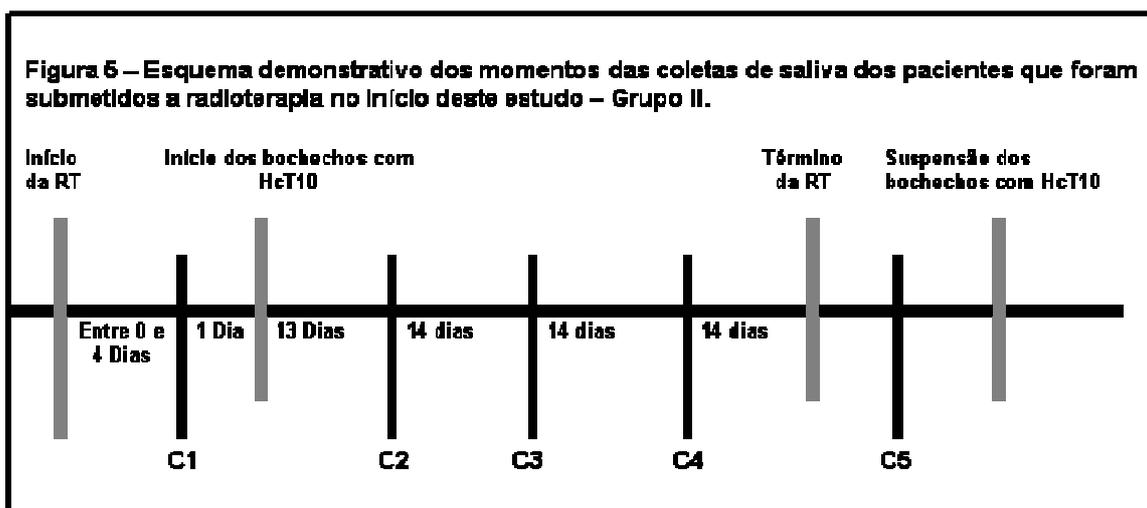
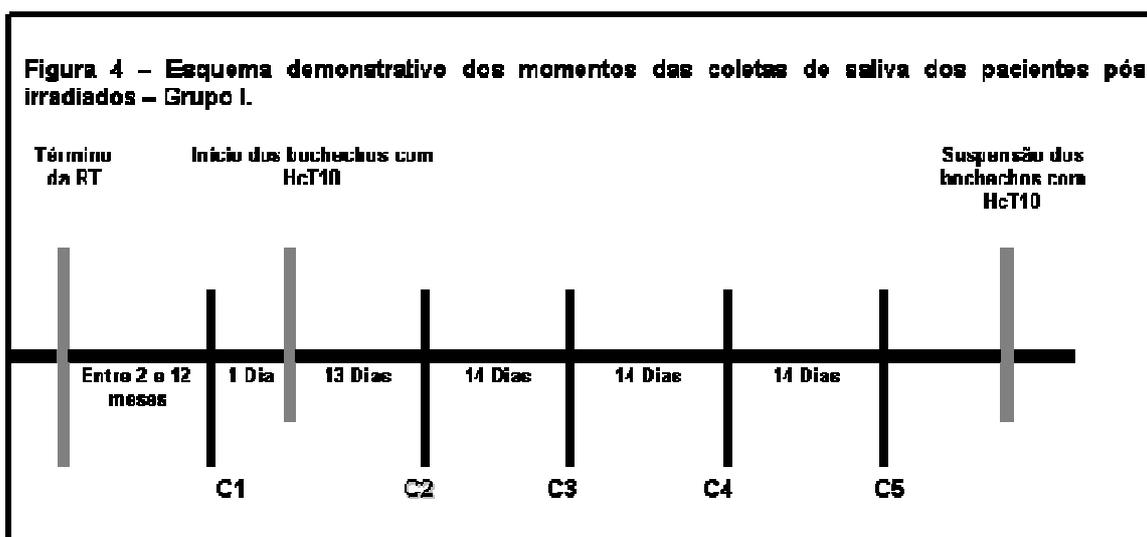
Ao final das coletas foram acrescentados três mililitros de água destilada a cada amostra, para que todo resquício salivar contido na parede do funil pudesse ser escoado para o fundo do tubo de ensaio.

As amostras dos pacientes foram depositadas em um refrigerador, à temperatura de seis graus Celsius por um período de 24 horas, a fim de

diminuir as bolhas das amostras, possibilitando a leitura real do volume coletado.

Os três mililitros adicionados ao término da coleta foram subtraídos no momento da leitura final.

As coletas de saliva dos pacientes do grupo I e do grupo II estão descritas nas figuras 4 e 5 respectivamente.



A realização das cintilografia iniciais (Ci) e finais (Cf) de todos os pacientes, dos grupos I e II, seguiram o seguinte protocolo:

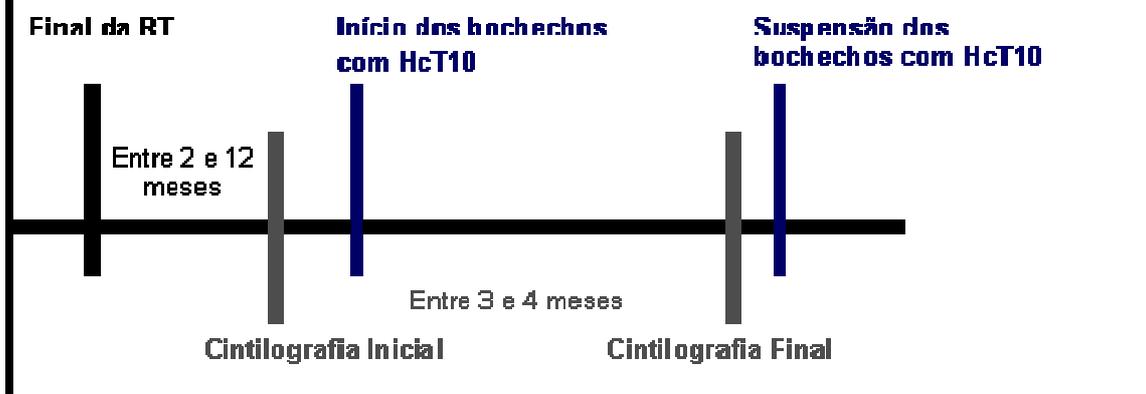
O paciente era posicionado em decúbito dorsal, com a cabeça apoiada sob suporte apropriado para evitar sua movimentação. Uma dose de um mililitro com 10 a 20 mCi do radiofármaco Pertecnetato ( $^{99m}\text{TC}$ ) era administrada de forma endovenosa em bôlus (Anexo II.B). O cintilógrafo (ELSCINT Ltda – Israel) era mantido próximo à face do paciente, mantendo as glândulas parótidas, submandibulares, boca e terço superior da glândula tiróide no campo de visão.

Imediatamente após a injeção do radiofármaco era iniciada a primeira aquisição dinâmica das imagens. Inicialmente obtinha-se uma imagem a cada dois segundos por 64 segundos. Após esse período, as imagens passavam a ser captadas a cada 20 segundos por 50 minutos. Sendo que aos 40 minutos eram administrados dois mililitros de suco de limão na boca do paciente, por meio de um cateter acoplado a uma seringa, para evitar que o mesmo movimentasse a cabeça (Anexo II.C).

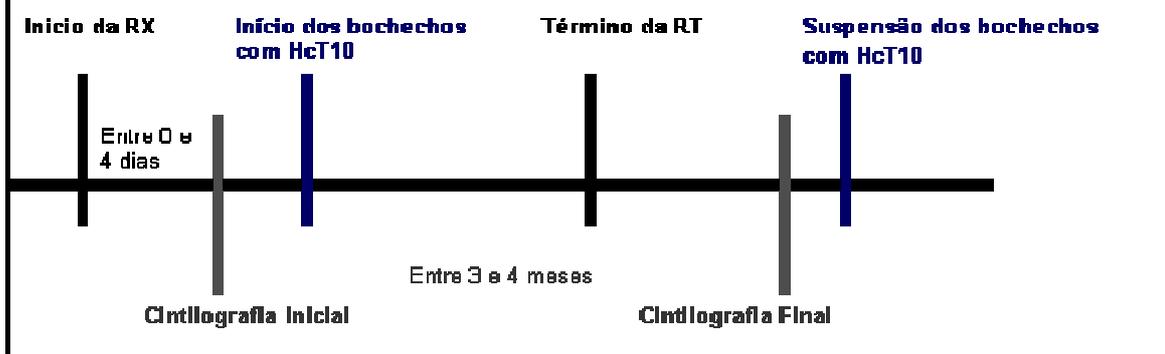
Os dados coletados eram processados e apresentados através de curvas tempo x atividade por meio de Rols circulares (áreas de interesse) definidos nas glândulas parótidas e submandibulares.

O delineamento das cintilografia dos pacientes dos grupos I e II estão descritos nas figuras 6 e 7 respectivamente

**Figura 6 – Esquema demonstrativo dos momentos da realização das cintilografias, iniciais e finais, dos pacientes pós irradiados – Grupo I.**



**Figura 7 – Esquema demonstrativo dos momentos da realização das cintilografias, iniciais e finais, dos pacientes que foram submetidos à radioterapia no início deste estudo – Grupo II.**



### 3.3. Análise Estatística

O cálculo da amostra foi baseado no monograma de Machin e Campbell, 1987 [25]. Para utilizá-lo baseou-se na média e desvio padrão do estudo de Pow et al 2003 [26]. A significância escolhida para o cálculo foi de 5%. Segundo o cálculo, seriam necessários 22 pacientes para uma força de 90%.

Os dados das sialometrias (ml/min) foram submetidos ao teste estatístico Análise da Variância (ANOVA) e ao Post Hoc de Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Para análise das cintilografias, fez-se a média da fração de eliminação das glândulas parótidas e a média da fração de eliminação das glândulas submandibulares de cada paciente. Os dados foram transformados em arcocosseno e submetidos ao teste  $t$  de Student ( $p < 0,05$ ).

## **4. RESULTADO**

---

## 4. Resultados

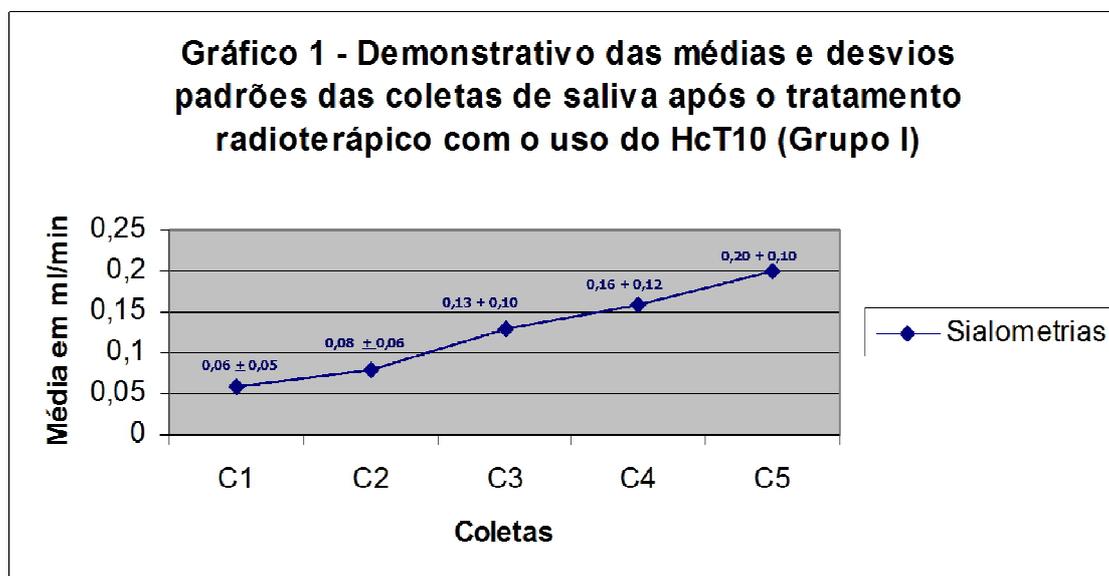
### 4.1. Resultados das Sialometrias do Grupo I

Os resultados da sialometria do grupo I estão descritos na tabela 1 e no gráfico 1.

**Tabela 1** - Tabela referente às médias e desvios padrões do fluxo salivar (ml/min) dos pacientes pós irradiados (Grupo I).

Momento da Coleta	N	Média		Desvio Padrão
C1	20	0,06	a	0,05
C2	20	0,08	ab	0,06
C3	20	0,13	abc	0,10
C4	20	0,16	bc	0,12
C5	20	0,20	C	0,10

Letras diferentes na vertical demonstram diferenças estatísticas entre os grupos (ANOVA e Post Hoc Bonferroni -  $p < 0,05$ ).



Observou-se que a partir da C4 do grupo I o índice do fluxo salivar aumenta consideravelmente se comparado à C1 e mantém-se estável até a C5.

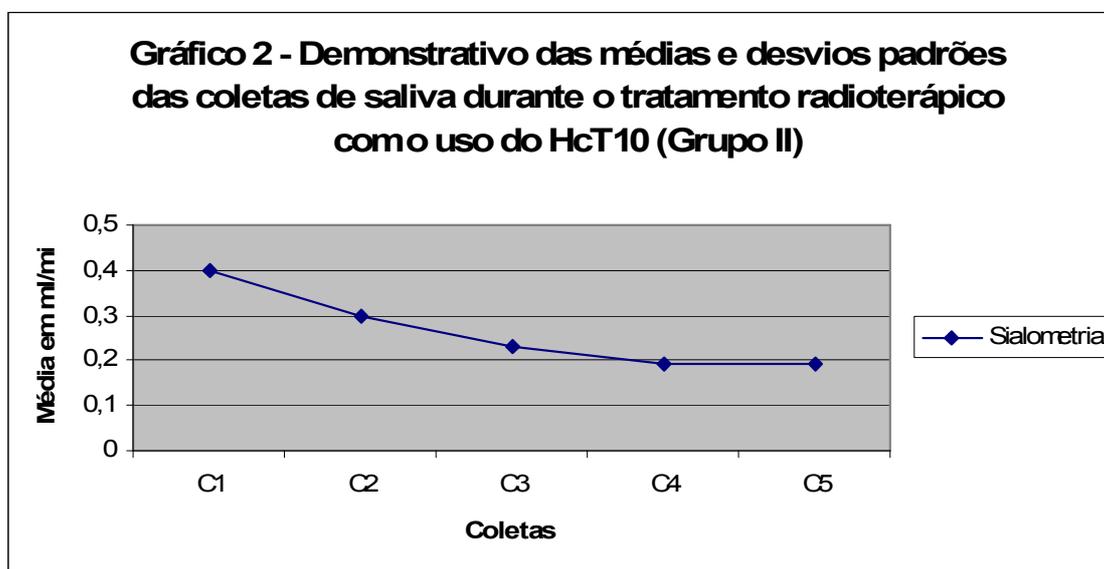
## 4.2. Resultados das Sialometrias do Grupo II

Os resultados da sialometria do grupo II estão descritos na tabela 2 e no gráfico 2.

**Tabela 2** - Tabela referente às médias e desvios padrões do fluxo salivar (ml/min) dos pacientes submetidos a radioterapia no início deste estudo (Grupo II).

Momento da Coleta	N	Média		Desvio Padrão
C1	23	0,40	a	0,09
C2	23	0,30	b	0,12
C3	23	0,23	c	0,13
C4	23	0,19	c	0,02
C5	23	0,19	c	0,08

Letras diferentes na vertical demonstram diferenças estatísticas entre os grupos. (ANOVA e Post Hoc Bonferroni -  $p < 0,05$ ).



Observou-se, uma acentuada diminuição do fluxo salivar em C2 e em C3 quando comparadas à C1. Entretanto, é possível notar que existe uma tendência do fluxo salivar em permanecer estável a entre C3 e C5.

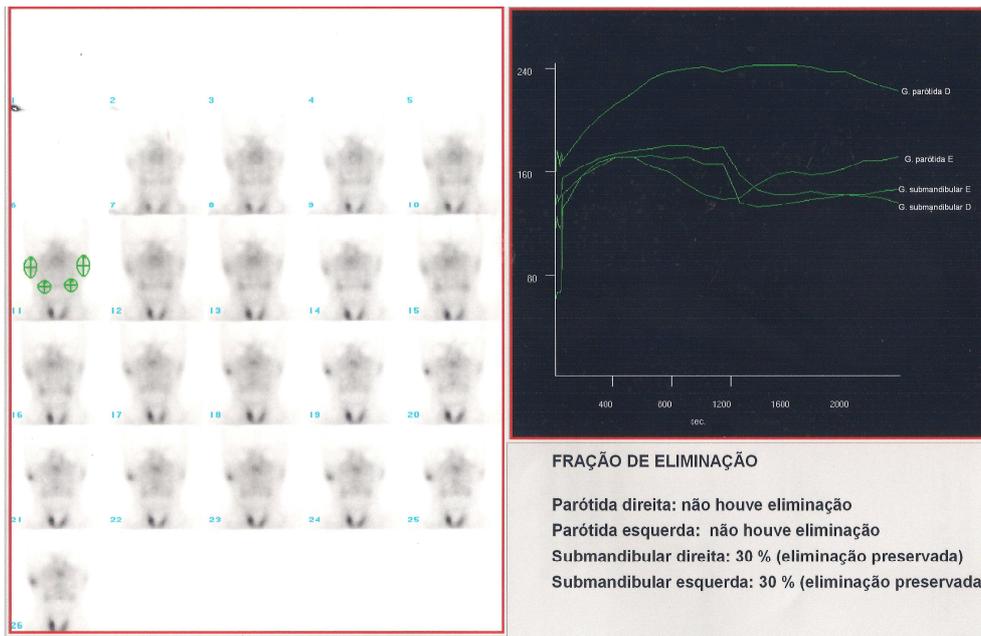
#### 4.3. Resultado das Cintilografias do Grupo I

Os resultados das cintilografias realizadas nos pacientes do grupo I, descritos na tabela 3, demonstraram que a fração de eliminação salivar das parótidas aumentou de 1,49 para 2,21, em arco cosseno ( $p < 0,05$ ). Todavia não houve aumento da fração de eliminação de saliva para as glândulas submandibulares ( $p > 0,05$ ).

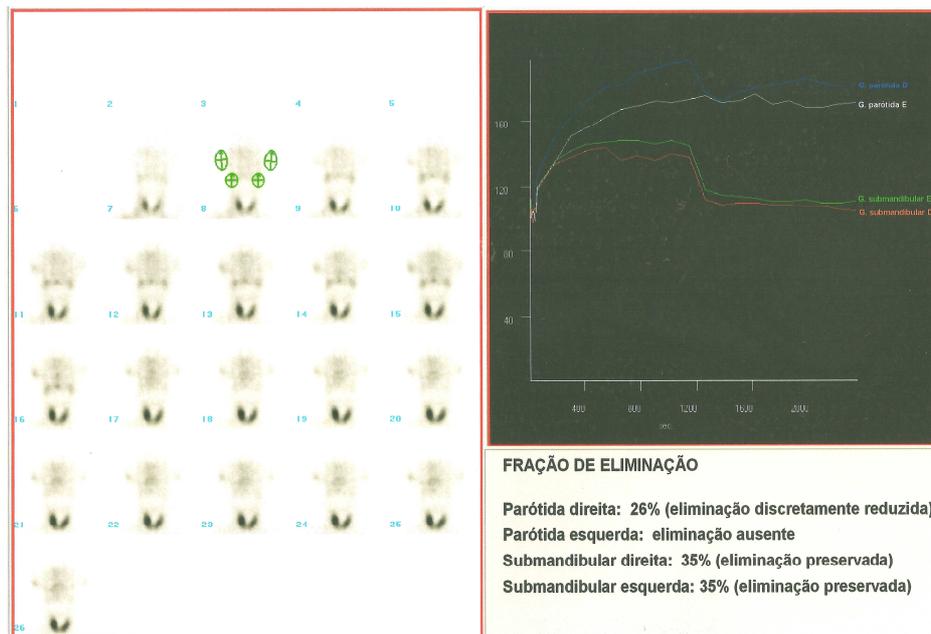
**Tabela 3** - Tabela referente às médias e desvios padrões da fração de eliminação da saliva – em arco cosseno – durante a cintilografia das glândulas salivares dos pacientes pós irradiados (Grupo I).

	Média	N	Desvio padrão
Parótidas Cintilografia Inicial	1,49a	18	1,84
Parótidas Cintilografia Final	2,21b	18	1,89
Submandibulares Cintilografia Inicial	1,91a	18	1,89
Submandibulares Cintilografia Final	2,19a	18	1,94

Letras diferentes na vertical demonstram diferenças estatísticas entre os grupos (Teste *t* de Student para amostras independentes  $p < 0,05$ ).



**Figura 8** – Figura demonstrativa de uma cintilografia inicial de um paciente do grupo I.



**Figura 9** – Figura demonstrativa de uma cintilografia final do mesmo paciente da Figura 8.

#### 4.4. Resultado das Cintilografias do Grupo II

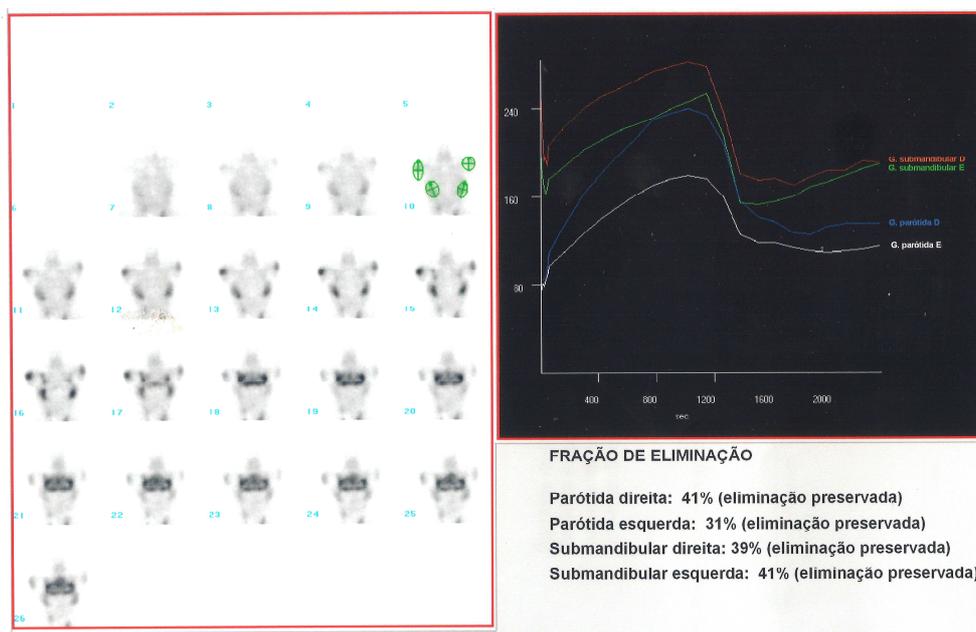
Os resultados das cintilografias realizadas nos pacientes que fizeram bochecho durante a radioterapia, grupo II, demonstram que o HcT10 não foi

capaz de manter o patamar de função das glândulas parótidas e submandibulares. Sendo possível observar, considerável diminuição na média de eliminação de saliva, nas cintilografias finais em comparação com as iniciais.

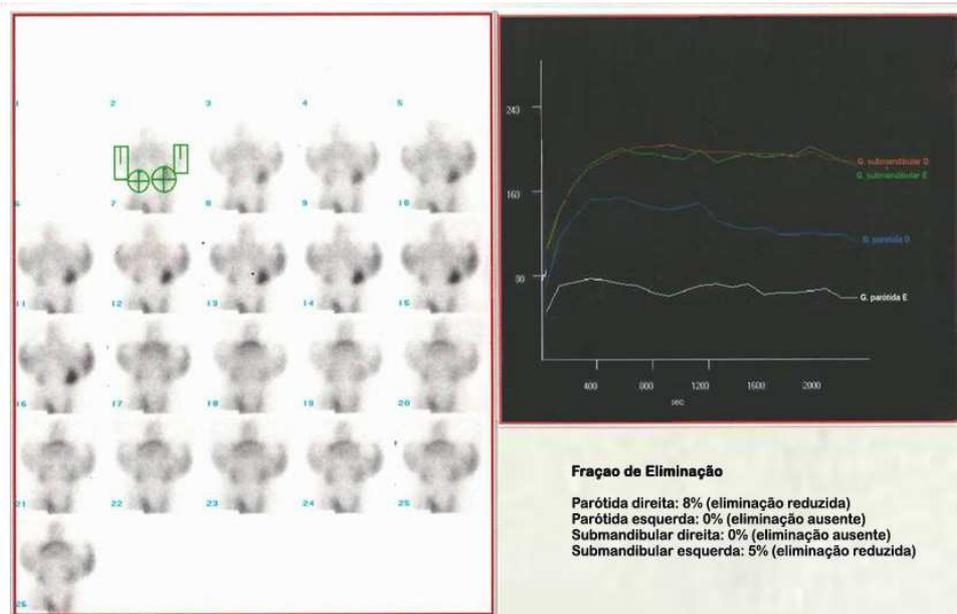
**Tabela 4** - Tabela referente às médias e desvios padrões da fração de eliminação da saliva – em arco cosseno – durante a cintilografia das glândulas salivares dos pacientes submetidos à radioterapia no início deste estudo (Grupo II).

	Média	N	Desvio padrão
Parótidas Cintilografia Inicial	4,49a	15	0,30
Parótidas Cintilografia Final	2,03b	15	1,99
Submandibulares Cintilografia Inicial	4,32a	14	0,27
Submandibulares Cintilografia Final	3,00b	14	1,69

Letras diferentes na vertical demonstram diferenças estatísticas entre os grupos. Os testes estatísticos utilizados foram Análise de Variância (ANOVA) com o teste Post Hoc Bonferroni ( $p < 0,05$ ).



**Figura 10** – Figura demonstrativa de uma cintilografia inicial de um paciente do grupo II.



**Figura 11** – Figura demonstrativa de uma cintilografia final do mesmo paciente da Figura 10

## **5. DISCUSSÃO**

---

## 5. Discussão

Este trabalho objetivou avaliar uma substância de baixo custo, de fácil administração e que promovesse melhora do hipofluxo salivar dos pacientes portadores de hipossalivação radioinduzida.

Esta enfermidade é um dos efeitos adversos mais comuns da radioterapia da região cervicofacial e afeta sobremaneira a qualidade de vida destes indivíduos. A diminuição do fluxo salivar prejudica o processo de formação e de digestão inicial do bolo alimentar; propicia a disgeusia e determina um decréscimo da proteção imunológica pela conseqüente diminuição das imunoglobulinas [3,6].

Por outro lado, a hipofunção salivar dificulta a fala, a deglutição e atrapalha a autóclise, fato que proporciona um aumento no número de lesões cariosas [3,11, 27].

A partir do exposto, fica clara a importância de estudos que busquem aumentar o fluxo salivar de pacientes portadores de hipossalivação radioinduzida ou que procurem manter o índice do fluxo salivar dos pacientes que serão submetidos ao tratamento radioterápico na região cervicofacial.

A efetividade dos medicamentos sialogogos pode ser testada pela utilização de diferentes técnicas de sialometria [22, 23] e da cintilografia [26,28].

A escolha da técnica de sialometria utilizada foi devida à sua confiabilidade [23,24], comodidade aos pacientes e por ser de fácil execução, tornando possível a sua repetição nos cinco momentos de coletas propostas para cada paciente deste estudo.

As sialometrias foram realizadas quinzenalmente baseado nos trabalhos de Marinho, 1999 [21] e Correia, 2007 [23] que demonstram que as maiores mudanças no perfil sialométrico, dos pacientes submetidos à radioterapia, ocorrem a cada 15 dias.

Por outro lado, a cintilografia tem se mostrado um importante mecanismo de avaliação da função das glândulas salivares, principalmente quando se busca verificar o efeito de um fármaco sialogogo [29-30]. Embora haja dúvidas com relação à concordância dos resultados de cintilografias com os de sialometrias [31], foi possível observar que em nosso trabalho houve uma relação no aumento do fluxo salivar total não estimulado e a fração de eliminação cintilográfica do grupo I. Além disso, houve uma similaridade do padrão de decréscimo do fluxo salivar total não estimulado e a diminuição da fração de eliminação cintilográfica da saliva do grupo II.

Os pacientes do grupo I apresentaram significativo aumento do fluxo salivar, entretanto, este aumento não foi suficiente para se considerar que o fluxo salivar tenha retornado aos padrões de normalidade.

Os pacientes do grupo II apresentaram diminuição do fluxo salivar, apesar da utilização do HcT10. Todavia, as médias do fluxo salivar deste grupo ficaram acima das médias obtidas nas C1 do grupo I..

Os resultados sialométricos obtidos em C5 no grupo I e II (0,19 e 0,20 respectivamente) evidenciam que, em se tratando do resultado final, não há diferença em se prescrever o HcT10, durante ou após a radioterapia, tendo em vista que as médias finais das quantificações salivares foram semelhantes.

Embora não tenha sido objetivo deste estudo, foi realizada uma análise estatística entre as coletas iniciais (C1) dos pacientes do grupo I e as coletas finais (C5) do grupo II, de forma que se pode verificar que houve uma diferença significativa entre os grupos. Demonstrando, portanto que embora o índice de saliva do grupo II tenha diminuído, a média não chegou a ficar tão baixa quanto a do grupo I, que não teve nenhum tratamento preventivo para xerostomia (Anexo III).

Sendo assim, a criação de protocolos de prevenção da hipossalivação radioinduzida, nos quais se pudesse prescrever o HcT10 como rotina durante a radioterapia, poderia evitar que o paciente experimentasse a sensação de boca seca e o dissabor de quadros de hipossalivação acentuados.

Além disso, apesar deste trabalho não ter avaliado o grau de satisfação dos pacientes, vários deles relataram melhoras na sensação de boca seca durante a utilização do HcT10. E, talvez marcadores mais sensíveis em relação à qualidade da saliva e a exames de imunoistoquímica possam explicar melhor esta situação.

Nesta linha de pesquisa, este medicamento foi avaliado em uma fórmula mais concentrada denominada HcT20, que mostrou maior eficiência na manutenção do índice do fluxo salivar normal quando prescrito durante a radioterapia bem como, demonstrou êxito em aumentar o fluxo total não estimulado de pacientes pós-irradiados.

Os resultados cintilográficos do grupo I mostram que houve aumento da função das glândulas parótidas e não das submandibulares, fato que pode ser atribuído a resposta mais imediata da glândula parótida a estímulos externos

quando comparada a submandibular, que por sua vez, tem sua função mais evidenciada quando em metabolismo basal.

O mecanismo de ação da xerostomia radioinduzida está ligado ao processo de degeneração dos condutos das glândulas salivares e de suas respectivas células acinares, responsáveis pela produção de saliva [4, 10]. Neste sentido, pode-se inferir que a alcalinidade da solução, pH próximo a 11, tenha estimulado as glândulas a produzirem saliva para desempenhar a função de tamponamento. Além disso, a taxa de cálcio livre fica aumentada no local durante os bochechos, fato que levaria a um aumento da permeabilidade celular ao sódio e ao potássio melhorando o funcionamento glandular.

Entretanto, são necessários outros trabalhos, inclusive histológicos, histoquímicos e análises cintilográficas mais apuradas, para que se possa compreender melhor este processo.

Outro ponto a ser discutido é que o cálculo inicial da amostra evidenciou a necessidade de 22 pacientes para a obtenção de um *Power* de 90%. Porém, como houve dificuldades na obtenção deste número de pacientes para a realização das cintilografias dos grupos I e II e para a sialometria do grupo I, novo cálculo foi realizado sobre o “n” obtido neste estudo.

De forma que, pôde-se verificar que para a amostra de 17 pacientes obtinha-se um *Power* de 80% e para o número de 15 pacientes que fizeram todas as cintilografias do grupo II o *Power* foi de 75% o que demonstra que embora o “n” não tenha sido ideal, conseguimos um número com força satisfatória.

Dentre os fármacos sialogogos, o mais conhecido e estudado é a Pilocarpina [16,17], a qual atua diretamente no Sistema Nervoso Central, estimulando o balanço da homeostase das glândulas salivares a produzirem saliva, além de diminuir o processo degenerativo dos ductos salivares, o que conduz à um maior fluxo salivar.

Apesar das benesses do tratamento, esta substância traz consigo efeitos colaterais como: enjôo, vômito, diarreia, frequência urinária com sensação de bexiga cheia, sudorese, contração de pupila, rinite, bradicardia, tontura, dor de cabeça, sensação de moleza ou de frio e mal estar geral [17]. Estes episódios não foram observados neste trabalho nem nos trabalhos de Marinho, 1999 [21] e Correia, 2007 [23] que também avaliaram a associação do lauril-sulfato de sódio e do hidróxido de cálcio.

Outros trabalhos utilizando a pilocarpina como enxaguatório têm oferecido bons resultados, todavia devem ser analisados com relação aos possíveis efeitos colaterais que a absorção sublingual deste fármaco pode trazer [17].

Outro medicamento estudado é a amifostina. Esta substância citoprotetora tem sido utilizada nos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos com a intenção de diminuir seus efeitos colaterais [14]. Todavia, por ser administrada de forma endovenosa antes do tratamento antineoplásico, sua utilização, apenas durante o tratamento radioterápico, fica seriamente comprometida. Seus efeitos colaterais incluem hipocalcemia, diarreia, náuseas, vômitos, sonolência, hipotensão e mais raramente, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica e anafilaxia [13].

Outras terapias como a utilização do laser de baixa potência e a acupuntura [16] possuem custos relativamente altos e têm demonstrado resultados discretos na mudança do perfil xerostômico dos pacientes submetidos à radioterapia da região cervicofacial com dose total acima de 5040 cGy como foi o caso do presente estudo.

Há que se frisar que os tratamentos radioterapêuticos têm se modernizado e que as novas técnicas como a radioterapia conformada tridimensional e a radioterapia com intensidade modulada têm oferecido grandes ganhos na eliminação tumoral e na diminuição dos efeitos adversos que a terapia convencional causa nos tecidos saudáveis adjacentes ao câncer [33]. Porém, o acesso da população brasileira a este tipo de tratamento ainda é limitado sendo que a grande parte da população ainda aguarda em longas filas, esperando pela radioterapia convencional e, mesmo por terapias mais antigas como a cobaltoterapia, fato que torna indispensável, o estudo de soluções para os efeitos colaterais deste método terapêutico.

A análise global da ação do HcT10 parece demonstrar que é um estimulante salivar de ação tópica, não produz efeitos colaterais locais ou sistêmicos, tem baixo custo, possui fácil posologia e administração.

## **6. CONCLUSÃO**

---

## **6. Conclusão**

Com base nos resultados obtidos pôde-se concluir que:

- O HcT10 aumentou o índice do fluxo salivar dos pacientes pós irradiados.
- O HcT10 não foi capaz de manter o índice do fluxo salivar dos pacientes que fizeram seu uso durante a radioterapia.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7. Referências Bibliográficas

- 1 Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JÁ, Kim HE, Cmellak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chão C, Schultz CJ, Lee N, Fu KK. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937-1944.
- 2 Rockwell S, Dobrucki IT, Kim EY, Marrison ST, Vu VT. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med* 2009;9:442-58.
- 3 Fisher, JC. Introduction to radiation injury. *Clin Plast Surg* 1993; 20(3):431-433.
- 4 Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiødt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(Suppl1): S66.e1-S66.e19.
- 5 Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(1):29-34.
- 6 Beumer J, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 1. *Head Neck Surg* 1979; 1(4):301-312.
- 7 Bonan PRF, Pires FR, Lopes MA, Hipólito Júnior OD. Candida colonization and species in patients submitted to head and neck radiotherapy. *J Bras Patol Med Lab* 2007; 43(6):407-412.
- 8 Vier-Pelisser FV, Amenábar JM, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS. Análise microscópica do efeito da radioterapia fracionada em glândula submandibular de rato. *Radiol Bras* 2005;38(6): 409-414.
- 9 Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, Gavilán J, Silver CE, Rinaldo A, Medina JE, Pitman KT, Byers RM. Current Considerations in Neck Dissection. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(3):323-329.
- 10 Kagami H, Wang S, Hai B. Restoring the function of salivary glands. *Oral Dis* 2008;14(1):15-24.
- 11 Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(3):213-225.
- 12 Moore PA, Guggenheimer J. Medication-induced hyposalivation: etiology, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent*. 2008; 29:50-55.

**Observação: As referências bibliográficas estão em acordo com as normas da revista Radiotherapy & Oncology (Anexo IV)**

- 13 Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2004; 70(3): 261-264.
- 14 Sasse AD, Clark LGO, Sasse EC, Clark OAC. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *International Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:784-791.
- 15 Miyazaki H, Kato J, Kakizaki H, Nagata T, Uetake H Okudera H, et al. Submucosal glycerol injection-assisted laser surgical treatment of oral lesions. *Lasers Med Sci* 2009; 24:13-9.
- 16 Deng G, Hou BL, Holodny AI, Cassileth BR. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) changes and saliva production associated with acupuncture at LI-2 acupuncture point: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med* 2008, 8(37);1-7.
- 17 Venables PJ. Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:313-29.
- 18 Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, Pires M, Barros HMT. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(1):105-110.
- 19 Barbosa SV, Almeida D. - HCT20 - Uma solução irrigadora para canais radiculares humanos. Análise "*in vitro*". *Rev Bras Odontol* 1987; 44(5):21-28.
- 20 Rodor RC. Proteção de cavidade oral com HcT20 em pacientes irradiados. Monografia para especialização - ABO. Brasília, 84p; 1988.
- 21 Barbosa SV, Spangberg LSW, Almeida D. Low surface tension calcium hydroxide solution is an effective antiseptic. *Int Endod J* 1994; 27(1):6-10.
- 22 Marinho MAO. Avaliação do fluxo salivar durante radioterapia com o uso da associação de lauril-dietileno-glicol-éter-sulfato de sódio e hidróxido de cálcio. Tese - Mestrado - Complexo Hospitalar Heliópolis. São Paulo, 96p; 1999.
- 23 Correia CM, Marinho MAO, Rapoport A, Marinho EO, Novo NF, Juliano I. Avaliação do fluxo salivar total não estimulado, após o emprego do lauril-dietileno-glicol-éter-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio em pacientes irradiados com carcinoma espinocelular da boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67(5): 677-681.
- 24 Correia CM. Avaliação do fluxo salivar total não estimulado durante e após radioterapia, com o uso do lauril-dietileno-glicol-éter-sulfato de sódio

associado ao hidróxido de cálcio. Tese – Doutorado – UNESP. Araçatuba, 73p; 2007.

- 25 Machin D, Campbell MJ. *Statistical Tables for the Design of Clinical Trials*. Oxford: Blackwell, 1987.
- 26 Pow EHN, McMillan AS, Leung WK, Wong MCM, Kwong DLW. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oral Investig* 2003; 7(1):230-234.
- 27 Holmes S. Xerostomia: aetiology and management in cancer patients. *Support care cancer* 1998; 6(1): 348-355.
- 28 Dawes C: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66 (Special Issue):648-53.
- 29 Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, HOF H, Thilmann C, Rudat V, Nill S, Wannemacher M, Debus J. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1):175-184.
- 30 Roesink JM, Moerland MA, Hoekstra A, Van Rijk PP, Terhaard CHJ. Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: a prospective study of dose-volume response relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5): 1451-1460.
- 31 Olmos RAV, Keus RB, Takes RP, Tinteren HV, Baris G. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. *Cancer* 1994;73(12):2886-2893.
- 32 Liquidato BM, Soler RC, Bussoloti Filho I. Evaluation of the concordance of sialometry and salivary glands scintigraphy in dry mouth patients. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(1):116-119.
- 33 Cordioli AV. Principais efeitos colaterais das drogas antiobsessivas e seu manejo. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23:(supl.2).
- 34 Nath SK, Simpson DR, Rose BS, Sandhu AP. Recent Advances in Image-Guided Radiotherapy for Head and Neck Carcinoma. *J Oncol* 2009 :1-10 <http://www.hindawi.com/journals/jo/2009/752135.html>

## **8. ANEXOS**

---

## 8.1. Anexo I

# Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**unesp**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Araçatuba



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA –CEP–**

OF. 049/2008  
CEP  
SFCD/bri

Araçatuba, 05 de maio de 2008.

**Referência Processo FOA 2007-01344**

O Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa desta Unidade, tendo em vista o parecer favorável da relatora que analisou o projeto **“AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR TOTAL NÃO ESTIMULADO, COM O USO DO LAURIL-DIETILENO-GLICOL-ÉTER-SULFATO DE SÓDIO ASSOCIADO AO HIDRÓXIDO DE CÁLCIO (HcT10) EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA”** expedo o seguinte parecer:

**Aprovado:**

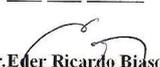
Informamos a Vossa Senhoria que de acordo com as normas contidas na resolução CNS 215, **deverá ser enviado relatórios parciais em 28/03/2009 e 28/03/2010 e o relatório final em 28/03/2011.**

  
Prof. Dr. Stefan Finza de Carvalho Dekon  
Coordenador do CEP

Ilmo. Senhor  
**Dr. EDER RICARDO BIASOLI**  
Araçatuba-SP-

**Ciente.De acordo.**

15/05/08

  
Dr. Eder Ricardo Biasoli

Faculdade de Odontologia e Curso de Medicina Veterinária –  
Rua José Bonifácio, 1193 CEP 16015-050 Araçatuba – SP  
Tel (18) 620-3203 E-mail: diretor@foa.unesp.br

## 8.2. Anexo II



**Anexo II.A** – Figura demonstrativa da máscara de fixação em posição, delimitando a área cervicofacial a ser irradiada durante o tratamento radioterápico.



**Anexo II.B** – Figura demonstrativa da aplicação do radiofármaco durante a cintilografia,



**Anexo II.C** – Figura demonstrativa da ingestão de ácido cítrico para estímulo da saliva durante a cintilografia.

### 8.3. Anexo III

Tabela 5 – Tabela demonstrativa da análise comparativa da média da coleta basal do grupo pós radioterapia e da média da última coleta (C4) do grupo durante radioterapia.

	N	Média	Desvio Padrão
C4 GDRXT	23	0,19a	0,08
CB GPRXT	20	0,06b	0,05

Letras diferentes nas linhas significam diferenças estatísticas entre os grupos (Teste *t* de Student para amostras independentes  $p < 0,05$ )

## 8.4. Anexo IV

### Normas da revista selecionada para envio do artigo

## ***Radiotherapy & Oncology***

### **Guide for Authors**

Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and affiliated to the Canadian Association of Radiation Oncology.

ESTRO members can access *Radiotherapy and Oncology* online via the members-only section of the ESTRO website: please go to <http://www.estro.org> and follow the links.

ARTICLES should deal with original research or reviews of topics defined in the aims of the journal. *Radiotherapy and Oncology* publishes original material only. It is therefore understood that the content of the paper has not previously been published in the same or a similar form and that it is not under consideration for publication elsewhere. The act of submitting a manuscript to the journal carries with it the right to publish that paper.

Articles and other text material published in *Radiotherapy and Oncology* represent the opinions of the authors and do not reflect the opinions, official policy, or recommendations of ESTRO, the publisher, or the institution with which the author is affiliated, unless the contrary is specified.

These guidelines generally follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals". The complete document appears at <http://www.icmje.org>.

### **MANUSCRIPT SUBMISSION**

*Radiotherapy and Oncology* uses an online manuscript submission and peer review process.

Papers and correspondence should be submitted online at <http://www.ees.elsevier.com/ro> and the instructions on the site should be closely followed. Authors may submit manuscripts and track their progress to final decision. Reviewers can download manuscripts and submit their reports to the Editors electronically.

The full contact details for the Editorial Office are shown below:

**Professor Jens Overgaard, M.D., Radiotherapy and Oncology Secretariat, Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital, Nørrebrogade 44, Building 5, DK-8000 Aarhus C, Denmark (Tel: +45 89 49 26 29; Fax: +45 86 19 71 09; E-mail: [ro@oncology.dk](mailto:ro@oncology.dk))**

In a covering letter, please identify the person responsible for editorial correspondence (address, telephone and fax numbers and email address). The covering letter must be signed by the corresponding author on behalf of all authors. All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the

article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted. Also include details of any previous submission.

### **Acknowledgements**

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

### **Conflict of Interest**

At the end of the text, under a subheading "Conflict of Interest Statement" all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding.

### **Role of the Funding Source**

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of the study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

### **Ethical Considerations**

Work on human beings that is submitted to the journal should comply with the principles laid down in the DECLARATION OF HELSINKI; Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines. Where applicable, the dose and schedule of anaesthetics and analgesics should be reported. The editors reserve the right to reject papers in which, in their opinion, the ethical justification is questionable.

### **TYPES OF PAPERS**

#### *1. Full length original papers (max. 4000 words)*

Describe original scientific work in the field of radiation oncology or related areas. The content of the paper should be sufficient to reach valid conclusions. Full papers should include a structured abstract and be divided into sections (Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion; References; Tables; Figures) and should not normally exceed 10 printed pages, including references and a maximum of 8 tables/figures.

#### *2. Short communications and technical notes (max. 2500 words)*

Provide a brief but complete account of a particular piece of work, e.g. Phase I or II study, and should in total be no longer than 4 printed pages, normally including a maximum of 2 figures or tables. A summary of not more than 50 words should be included (not a structured abstract), but the manuscript can have fewer subheadings (e.g. short introduction; materials and methods; results and discussion). Authors are advised to see a recent issue of the journal for size and lay-out.

### 3. *Review articles*

Rigorous critical assessment of clinical and/or laboratory research in a field of interest to the journal and its subscribers. Reviews are normally solicited by the Editors, and it is suggested that authors wishing to contribute a review article contact the Editor-in-Chief.

### 4. *Editorials and commentaries*

Editorials and commentaries relate to articles in the journal or to issues of relevance for the readership. This type of communication is normally solicited by the Editors.

### 5. *Letters to the Editor*

On topics of current interest or commenting upon material previously or simultaneously published in the journal. They should be limited to 500 words and may include 1 table or figure.

### 6. *Announcements*

The inclusion of announcements, etc. is at the discretion of the Editors and the Publisher and subject to space availability. Request for inclusion of a meeting announcement should be sent to the ESTRO secretariat (see address in journal).

**NOTE:** *The instructions to authors must be followed strictly, and manuscripts not adhering to the instructions may be delayed or omitted from editorial handling. Typical errors are related to the number, quality and format of figures and tables, incorrect list of references (MUST be in order of appearance), or insufficient description and reporting of endpoints and statistical analysis.*

**Title Page.** Make titles brief, informative and specific, but avoid abbreviations in title. State authors' full names and academic addresses of hospital or academic institution where the work was done, mailing address for reprints if different from above. Supply corresponding author's mailing address, telephone and fax numbers and e-mail address, if available (to be used during editorial communication and for later contacts).

Indicate on the title page the total number of pages, tables and figures included in the manuscript. Include a running head (shortened form of title) of no more than 40 characters.

3 - 6 keywords for indexing should be provided on the title page.

**Abstract.** Type the abstract on a separate page. Full paper manuscripts should include a structured abstract (of not more than 200 words). The abstract should concisely define the significant aspects of the article and it should contain four paragraphs, labelled Background and Purpose, Material and Methods, Results, and Conclusions. For review articles and special features, a non-structured abstract can be accepted. Short communications and technical notes should have a (less than 50 words) non-structured abstract. Abstracts are not required for editorials, commentaries and Letters to the Editor.

**Text style.** All units must be clear and either use or relate to the SI-system. Absorbed dose should be given in Gray (Gy). Abbreviations must be defined when first used in the text, and excessive use of abbreviations should be avoided.

**Reporting radiotherapy technique.** Radiotherapy techniques and dose fractionation schedules should be reported in sufficient detail to allow the reader to evaluate if they are appropriate. The description should include the following: tumour dose definition, permitted dose variation, target volume description, permitted dose to critical normal tissues. For the specification of doses and target volumes the authors are strongly encouraged to follow the ICRU recommendations. Dose-planning, simulation, verification and quality assurance procedures should be described. Dose-fractionation details should include total dose, dose per fraction, overall treatment time, interval between fractions in multiple-fractions-per-day schedules. Dose-rate should be stated when relevant. Biological equivalent dose units (e.g. BED or other derived quantities) should not be reported instead of these details of the fractionation schedule.

**Reporting of treatment outcome.** All clinical endpoints should be clearly and explicitly defined. Endpoints requiring prolonged observation of the patient, e.g. local control, late toxicity or survival, should be estimated using actuarial methods and the starting date and the date of an event or censoring should be defined. The pattern of follow-up should be stated and the specific diagnostic procedures, for example to detect a relapse, should be described. Any report of the outcome of cancer treatment should include data on both treatment effect and treatment-related toxicity. It is strongly recommended that toxicity be recorded and reported using a standard system developed for radiotherapy. Late sequelae should be reported as actuarial estimates, preferably at five years or more of follow-up. Quality-of-life (QOL) measures should not be reported as surrogate endpoints for toxicity. It is recommended that QOL be evaluated using a validated and standardized scale.

**Reporting clinical outcome studies.** Controlled clinical trials should test a clearly defined *a priori* hypothesis and the primary outcome measures for tumour effect and toxicity should be stated. Any supplementary comparisons of treatment effect should be clearly identified as exploratory. In an attempt to improve the quality of reports on clinical outcome, the journal has adopted a set of guidelines for such reports that meets the minimum requirements defined in the CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org>). The background for these guidelines is presented in the review by S. M. Bentzen (Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy, *Radiotherapy and Oncology* 46: 5--18, 1998) and the guidelines are reproduced in schematic form together with this instruction. *Any report on clinical outcome studies, whether the study applies randomized controls or not, must be accompanied by a filled-in copy of this form at the time of submission.* The form may be copied from the journal or retrieved [here](#).

**Obligation to register clinical trials.** *Radiotherapy and Oncology* has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. This policy applies to any clinical trial starting enrolment after July 1, 2005. For trials that begin enrolment before this date, registration will be required by October 31, 2005, before considering the trial for publication. For this purpose, a clinical trial is defined as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (e.g. phase I trials) would be exempt. Further information can be found at <http://www.icmje.org>.

**Statistics.** The description of statistical procedures should be included in the section of

'Material and Methods', for example under a separate sub-heading. Statistical methods should be clearly identified and described in sufficient detail for a knowledgeable reader to reproduce the analysis if he had access to the raw data. The choice of method should be motivated. When relevant, the statistical software used and its version number should be stated. The term 'significant' should be reserved for findings that are statistically significant at the 5% level. It should be stated whether P-values are from one- or two-sided tests. The journal encourages the reporting of 95% confidence intervals rather than simple P-values whenever relevant. A special concern is the statistical power of analyses showing that a parameter is not significantly associated with the outcome, despite previous reports of a significant association. Here, a confidence interval should be estimated for the effect of this parameter as an indication of the statistical strength of the reported non-significance. Multivariate analyses should be reported with a clear indication of the criteria for selection of parameters to be tested in the model, and how these parameters were represented ('scored') in the model. This applies both for parameters significantly associated with the outcome parameter and parameters for which this is not so.

**Tables.** Tables should be typed, each on a separate page, numbered consecutively with Arabic numerals with respect to citation in the text, and *only contain horizontal lines*. A short descriptive heading should be given above each table, and any footnotes and explanations underneath. The data should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. Indication of previously published material should be included, and the sources should be included in the reference list with the reference number cited in the table. Abbreviations must be defined.

**Figures.** Figures should only be used if they include important information not given in the text. Prepare figures with care, and note that the most simple figures often carry the clearest information. The journal would like to present the material as clearly as possible, but this demands that authors supply the most pedagogical and best designed graphic material. *Please note there is a charge for publishing colour figures in print - see the section below on Colour illustrations for more details.*

Figures should be in a form and condition suitable for reproduction, viz. in final setting a single column (=7.7 cm) or exceptionally a whole page (=16.2 cm). Please calculate or, if possible, use a photocopier reduction device to ensure this. Also, lettering should be large enough to withstand reduction (a lower case 'n', after reduction by the Publisher, should not be smaller than 2 mm).

Line drawings should be at a resolution of 1000dpi. Make figures specifically for the purpose of publication, and avoid prints from computerized slide programs. Secure consistency in symbols and line presentations. Avoid 3-dimensional presentations (especially 3-D histograms) unless strictly needed.

Half-tone photographs should be in black and white, very sharp, well contrasting, and on glossy paper. Photographs should be trimmed to the width of a single column (=7.7 cm), or exceptionally the width of a full page (=16.2 cm). Magnification and staining materials should be indicated in photomicrograph legends.

**Colour illustrations.** Submit colour illustrations as original photographs, high-quality computer prints or transparencies, close to the size expected in publication. Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF, EPS or MS Office files) and with the correct resolution. Polaroid colour prints are not suitable.

There is a charge for publishing colour figures and illustrations in print. The charge is EURO 400.00 for the first colour figure and EURO 200.00 per figure for subsequent

colour figures. Authors should be prepared to have their figures published in colour in the printed journal.

If, together with your accepted article, you submit usable colour figures as electronic files then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in colour on the Web (e.g. ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <http://authors.elsevier.com/artwork>.

Please note: Because of technical complications which can arise by converting colour figures to "grey scale" (for the printed version should you not opt for colour in print) please submit in addition usable black and white versions or all the colour illustrations.

**Figure legends.** Legends should be typed, with double spacing, on a separate page, and numbered consecutively with Arabic numerals. Avoid subdivision of figures (e.g. 2a, 2b) unless it is used to identify a part of a full figure. Figure legends should be brief and specific and contain an explanation for all symbols and abbreviations given in the figure.

**References.** Literature references in the text should be referred to by a number in square brackets, e.g. [2,12--15]. List all references at the end of the paper in order of appearance and numbered. The format of references (with the exception of the alphabetic order) should include:

1. Names and initials of all authors when six or fewer. Otherwise list only the first three and add et al.
2. Full title of the article or chapter.
- 3a. For journals: Name of the journal (abbreviated as in Index Medicus), year of publication, volume number, first and last page numbers.
- 3b. For books: Title of the book preceded by 'In:', names and initials (same rules as for authors), 'editor(s):' Publisher's name and city, year of publication; first and last relevant page numbers.

Examples:

Journal reference with six or less authors:

[1] Thwaites, D, Scalliet, P, Leer, J-W and Overgaard, J. Quality assurance in radiotherapy. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Advisory Report to the Commission of the European Union for the 'Europe Against Cancer Programme'. *Radiother. Oncol.* 1995;35:61-73.

Journal reference with more than six authors:

[2] Geara FB, Peters LJ, Ang KK et al. Intrinsic radiosensitivity of normal human fibroblasts and lymphocytes after high- and low-dose rate irradiation. *Cancer Res.* 1992;52:6348-6352.

Book chapter reference:

[3] Steel GO. Survival of clonogenic cells: cell-survival curves. In: Steel GO, Adams GE, Horwich A, editors. *The Biological Basis of Radiotherapy*. 2nd Edition, Amsterdam: Elsevier. 1989;45-63.

Do not include numbered references to personal communications, unpublished data, and manuscripts 'in preparation' or 'submitted for publication'. If essential, such material may be incorporated at the appropriate place in the text. A written permission from a referred person should be included with the submission of the paper. Please note that the references should be appropriate references to the scientific literature. References to abstracts, course books, or commercial publications which are not accessible at the international libraries should be omitted.

## **Electronic appendices.**

### *Preparation of supplementary data.*

Elsevier now accepts electronic supplementary material (e-components) to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the Author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at the Author Gateway at <http://authors.elsevier.com/artwork>. Files can be stored on 3.5 inch diskette, ZIP-disk or CD (either MS-DOS or Macintosh).

**Manuscript handling and responsibilities.** Review of manuscripts is conducted by the Editors, with the assistance of Editorial Board members and external reviewers. Authors will be notified of acceptance, rejection, or need for revision. Papers sent back to authors for revision must be returned to us within the time specified in our cover letter or the manuscript will be retired from further consideration. Acceptance is contingent on author submission of complete and consistent data, accurate reference list, and conclusions consistent with results demonstrated in the study. Inconsistencies and inaccuracies found after acceptance may warrant return of the manuscript. The decision to publish a manuscript is solely the responsibility of the Editorial Board.

The author is responsible for all statements in his work, including changes made by the copy editors. Permissions to quote and reproduce text previously published must be obtained by the author. Accepted manuscripts become the property of the journal and may not be published elsewhere without written permission from both the editor and publisher. Files related to accepted and published papers will not be preserved nor returned after publication.

**Copyright.** Upon acceptance of an article, authors will be asked to sign a "Journal Publishing Agreement" (for more information on this and copyright see <http://authors.elsevier.com>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail (or letter) will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form.

If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases : contact Elsevier's Rights Department, Oxford, UK: Tel. (+44) 1865 843830; Fax (+44) 1865 843333; e-mail [healthpermissions@elsevier.com](mailto:healthpermissions@elsevier.com). Requests may also be completed online via the Elsevier homepage (<http://www.elsevier.com/locate/permissions>).

**Proofs.** One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post). Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

<http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post.

Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

**Offprints.** The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail or, alternatively, 25 free paper offprints. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

**Special subject repositories.** Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

**Author enquiries.** For enquiries relating to the submission of articles (including electronic submission where available) please visit Elsevier's Author Gateway at <http://authors.elsevier.com>. The Author Gateway also provides the facility to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions, and more.

Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, are provided after registration of an article for publication.

**Authors in Japan:** please note that upon request, Elsevier Japan will provide authors with a list of people who can check and improve the English of their paper (before submission). Please contact our Tokyo office: Elsevier K.K., Higashi Azabu 1-chome, Building 4F 1-9-15, Higashi Azabu, Minato-ku, Tokyo 106-0044, Japan. Tel: +81 3 5561 5032; Fax: +81 3 5561 5045; e-mail: [jp.info@elsevier.com](mailto:jp.info@elsevier.com)

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)