

ESTOMATOLOGIA

REDUÇÃO DE FLUXO SALIVAR DECORRENTE DA RADIOTERAPIA EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO

**SALIVARY FLOW REDUCTION SECONDARY TO HEAD AND NECK
RADIOTHERAPY TREATMENT**

**Short title: XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO PÓS-RADIOTERAPIA
XEROSTOMY/HYPOSALIVATION RELATED TO RADIOTHERAPY**

Laís Regina Silva Pereira¹, Maria Alice Morgado Gomes¹, Pedro Alves de Almeida¹,
Cláudia Cristina Brainer de Oliveira Mota¹, Danielle Lago Bruno de Faria¹

¹Centro Universitário Tabosa de Almeida, Faculdade de Odontologia. Avenida
Portugal, 584, Bairro Universitário, Caruaru, PE, 55016-901.

E-mail: daniellelago@asc.es.edu.br

Central telefônica: +55 (81) 99735-0600

Contribuição dos autores:

- Laís R. S. Pereira, Maria A. M. Gomes e Pedro A. de Almeida realizaram o levantamento bibliográfico do estudo e redação do manuscrito.
- Cláudia Cristina Brainer de Oliveira Mota e Danielle Lago Bruno de Faria participaram da concepção e estruturação do tema, bem como da finalização textual.

Resumo

A radioterapia em região de cabeça e pescoço promove diversas sequelas na cavidade oral dos pacientes irradiados, especialmente no que concerne às glândulas salivares. Tais efeitos consistem em alterações funcionais, de propriedades bioquímicas da saliva e redução ou mesmo extinção do fluxo salivar. Foi realizado um estudo do tipo revisão bibliográfica narrativa, de caráter exploratório. Foi realizado um estudo de revisão de literatura a partir das bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, utilizando como descritores xerostomia, radioterapia e

neoplasias de cabeça e pescoço. Foram selecionados livros e artigos publicados nos idiomas português e inglês, compreendidos entre os anos 2010 a 2018, utilizando os marcadores booleanos “AND” e “OR”. Após o emprego dos descritores os artigos passaram por uma nova seleção através da leitura dos títulos, seguido pela leitura dos resumos e dos conteúdos na íntegra. Os achados confirmam que ainda não há um tratamento eficaz para o hipofluxo salivar, apesar de que existem métodos e técnicas paliativas direcionadas para os sintomas que minimizam as complicações e que proporcionam um maior conforto para o paciente. O conhecimento e a avaliação das várias complicações associadas à radioterapia proporcionam um melhor prognóstico e qualidade de vida nos pacientes com xerostomia, reduzindo os efeitos da radiação sobre os tecidos da cavidade oral através dos avanços no cuidado e nos tratamentos, obtendo-se melhorias no quadro clínico.

Descritores: *xerostomia, radioterapia, neoplasias de cabeça e pescoço.*

Abstract

Radiotherapy in the head and neck regions promotes diverse permanent damage in the oral cavity of irradiated patients, especially when it comes to the salivary glands. Such effects consist in alteration of its function, alteration of the biochemical properties of the saliva and reduction or even extinction of the salivary flow. A narrative and explorative literature review was carried out from the LILACS, SciELO and PubMed databases, using as descriptors the terms “xerostomy”, “radiotherapy” and “head and neck neoplasia”. Books and articles published in Portuguese and English languages, between 2010 and 2018, were launched, using the Boolean labels “AND” and “OR”. The articles were previously selected, and new filters were applied after the titles analysis, followed by the abstracts and entire manuscript reading. The findings confirm that there is no effective treatment for salivary hypoflow yet, although there are methods and palliative techniques directed towards symptoms that minimize complications and provide greater comfort for the patient. The knowledge and evaluation of the various complications associated with radiotherapy provide a better prognosis and quality of life to patients with xerostomia, reducing the effects of radiation on the oral cavity tissues by the advances in care and treatments, obtaining improvements in the clinical picture.

Keywords: *xerostomy, radiotherapy, head and neck cancer.*

Introdução

A cada ano são diagnosticados novos casos de câncer, estes por sua vez têm conseguido através de radioterapia, quimioterapia e até tratamentos cirúrgicos bons prognósticos para os pacientes. Apesar do controle e acompanhamento, alguns tratamentos acabam deixando sequelas, sendo em alguns momentos irreversíveis aos pacientes¹.

A partir da descoberta de substâncias radioativas e suas propriedades químicas ionizantes passaram a ser utilizadas a fim de inibir o desenvolvimento, destruir células malignas e alterar o DNA presente no núcleo, ocasionando mutações e alterações irreversíveis². Apesar dessas características a radiação gerada por esses compostos no organismo tende a alcançar tecidos e órgãos periféricos, comprometendo suas funções e composição química³.

O câncer localizado na cavidade oral, próximo às glândulas salivares, as cadeias linfáticas, região cervical e pericervical, influenciam no desenvolvimento de xerostomia decorrente da radioterapia⁴. A saliva é produzida pelas glândulas salivares menores e maiores, sendo estas últimas mais afetadas. A glândula parótida é mais sensível e retém mais raios ionizantes gerados durante o tratamento, fazendo com que as complicações tenham maior ação sobre elas^{5,6,7}.

A exposição da cavidade oral a altas doses de radiação resulta em complicações secundárias como mucosite, necrose dos tecidos moles, ardência bucal, persistência de cáries, distúrbios do paladar, trismo, recorrência de candidíase oral, osteorradionecrose e a xerostomia^{8,9}.

A xerostomia é a complicação mais frequente na cavidade bucal, caracterizada pela diminuição do fluxo salivar e alteração das propriedades químicas da saliva em pacientes submetidos à terapia radioterápica com altas doses de radiação por longos períodos¹⁰.

Diversos são os protocolos terapêuticos para o tratamento e prevenção da xerostomia: acupuntura, fármacos, intervenções cirúrgicas, terapia com lasers de baixa intensidade (TLBI) e diversos métodos mecanoestimuladores^{11,12}.

O presente estudo propõe revisar a literatura acerca dos efeitos da radioterapia em região de cabeça e pescoço sobre as glândulas salivares, e suas repercussões na cavidade oral, alterações bioquímicas relacionadas à

hipossalivação e à xerostomia. Adicionalmente pretende abordar os mecanismos de diagnóstico e métodos auxiliares para auxiliar no aumento do fluxo salivar.

Metodologia

Foi realizado um estudo do tipo revisão bibliográfica narrativa, de caráter exploratório, realizado a partir de consulta às bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, SciELO e PubMed. Os descritores utilizados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) foram “xerostomia”, “radioterapia” e “neoplasias de cabeça e pescoço”, e os descritores buscados no MeSH (Medical Subject Headings) foram “xerostomy”, “radiotherapy” e “head and neck neoplasms”. Para fins de buscas avançadas foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”. Após o emprego dos descritores, os artigos passaram por uma nova seleção através da leitura dos títulos, seguida pela leitura dos resumos e, finalmente, a leitura dos conteúdos na íntegra. Foram selecionados estudos publicados nos idiomas Português e Inglês, compreendidos entre os anos de 2010 e 2018 que abordam o tema Xerostomia Decorrente da Radiação Ionizante. Foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis na íntegra, estudos publicados em periódicos não indexados às bases de dados selecionadas, bem como artigos que não possuíam acesso livre no momento da coleta de dados.

Resultados

O quadro 1 apresenta uma relação dos métodos disponíveis para diagnóstico de alterações do fluxo salivar, baseado nas referências citadas neste estudo.

O quadro 2, por sua vez, apresenta as possibilidades terapêuticas e produtos correspondentes aplicados aos pacientes com xerostomia ou hipossalivação.

Discussão

De acordo com Mercadante et al.¹¹, Abedi et al.²⁵ e palma et al.²⁰, a xerostomia apresenta etiologia multifatorial relacionada a fatores como a presença de doenças autoimunes, uso de medicamentos, quimioterapia e radioterapia.

Segundo Giafferis et al.¹⁷ e , da Silva et al.¹⁹, por tratar-se de um sintoma subjetivo pode ser avaliada por meio de perguntas diretas ao paciente que relata os sintomas, e permite avaliação clínica dos sinais. Porém Tiwana et al.¹⁶ explica que a

hipossalivação difere da xerostomia por relacionar-se diretamente com a diminuição do fluxo salivar e só pode ser medida através de exames específicos.

Pessoas tratadas com doses de radiação de 10-15 Gy, relatam diminuição do fluxo salivar. Após uma dose de 30 Gy verifica-se redução no volume das glândulas salivares^{6,7,20}. Fujikawa et al.¹³, descreve que quando a exposição é maior que a dose total padrão de 50-70 Gy, a função salivar pode vir a ser gravemente comprometida.

Devido o dano causado as glândulas salivares durante a radiação regional, o exame clínico do paciente demonstra redução da secreção salivar, e a saliva apresenta-se espumosa ou espessa, formando fios de saliva na boca^{4,9}. A pouca produção de saliva, lábios secos, textura da saliva alterada, glossite atrófica, dor crônica ou ardência bucal e a dificuldade na fala e na deglutição^{11,16,17,19} são relatados como fortes indícios para o diagnóstico dessa patologia.

Exames complementares como a cintilografia, a sialografia e a sialometria, quando alterados, concluem o diagnóstico de xerostomia¹⁶, sendo a sialometria o método mais indicado, por causa da simplicidade da técnica, facilidade de execução e baixo custo^{11,16,20}.

Não existe na literatura um tratamento totalmente eficaz para o hipofluxo salivar induzido por radioterapia. Todavia outros estudos defendem o uso de métodos paliativos e técnicas para minimizar as suas complicações, direcionadas apenas ao tratamento dos sintomas^{4,19}.

As salivas artificiais, agentes lubrificantes, pastilhas e spray de mucina estão disponíveis para ajudar o paciente a ter maior conforto, bem como a ingestão de líquidos ao longo do dia^{4,9}. Adicionalmente, balas sem açúcar têm sido bem empregadas no início do tratamento para estímulo do fluxo salivar^{19,21}.

Estudo evidencia que os substitutos salivares são eficazes para lubrificação, hidratação e proteção dos tecidos orais das agressões mecânicas e microbianas constantes¹⁵. Em contrapartida, da Silva et al.¹⁹, afirma que apesar dos seus benefícios, o efeito tem curta duração, sendo removidos facilmente da boca durante a deglutição, além de não possuírem determinados fatores protetores da saliva.

Segundo Kavitha et al.⁹ e Abedi et al.²⁵, a terapêutica medicamentosa tem sido a mais eficiente e consiste no uso de sialogogos. A pilocarpina age estimulando a salivação, podendo ser bastante eficaz quando utilizada de três a quatro vezes ao

dia⁴. No entanto, Kakoei et al.³ demonstra que a pilocarpina e o β -necol são capazes de desencadear efeitos colaterais. Em relação à citoproteção, a Amifostina é a única droga aprovada pela Food Drugs Administration para proteger as glândulas salivares dos danos provocados pelos radicais livres durante a irradiação^{8,21}.

Mercadante et al.¹¹ e Gonnelli et al.¹⁴, descrevem que a terapia com luz laser de baixa potência demonstra eficácia na terapia de quadros xerostômicos, devido a conversão de energia luminosa do laser em energia útil¹⁸, pois promove a biomodulação do metabolismo celular, induzindo a reparação tecidual sem efeitos mutagênicos e fototérmicos^{12,22}.

Medidas preventivas devem ser adotadas para avaliação e tratamento das alterações bucais no paciente irradiado na região de cabeça e pescoço a fim de minimizar os efeitos estomatológicos e funcionais decorrentes da radioterapia^{25,23}.

Conclusão

O conhecimento e avaliação das complicações associadas à radioterapia podem melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes pós-terapia anti-neoplásica. Especificamente com relação à alteração de fluxo salivar, o diagnóstico correto entre hipossalivação e xerostomia implica diretamente na escolha do tratamento a instituído, com maiores chances de sucesso.

Referências

1. Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, Eisbruch A. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):1007-14.
2. Rolim AEH, Costa LJ, Ramalho LMP. Impact of radiotherapy on the orofacial region and management of related conditions. *Radiol Bras*. 2011 Nov/Dez;44(6):388–395.
3. Kakoei S, Haghdooost A, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its Effect on Quality of Life and head and neck cancer patients. *Archives of Iranian Medicine*. 2012; 15(4): 214-215.

4. Lal P, Bajpai R, Khurana R, Maria Das KJ, Kumar P, Tiwari A, Gupta N, Kumar S. Changes in salivary flow rates in head and neck cancer after chemoradiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2010; 6(4):458-462.
5. Nair RP, Sunavala-dossabhoy G. Promising Gene Therapeutics for Salivary Gland Radiotoxicity. *Med Sci*. 2016; 3(4): 329-344
6. Vieira ACF, Lopes FF. Efeitos da radioiodoterapia nas glândulas salivares. *Rev Odontol*. 2011; 22(3):216-22.
7. Patel PN, Goyal S, Shah A, Gohel M, Suryanarayana U. Prospective study of sequential volumetric changes of parotid gland in early oropharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiation therapy: An institutional experience. *South Asian J Cancer*. 2018 jan-Mar;7(1):55-57.
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4^o ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2016.
9. Kavitha M, Mubeen K, Vijayalakshmi KR. A study on evaluation of efficacy of bethanicol in the management of chemoradiation-induced xerostomia in oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017 Sep-Dec; 21(3):459-460.
10. Deboni AL, Giordani AJ, Lopes NN, Dis RS, Segreto RA, Jensen SB, Segreto HR. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2012; 20(11): 2903-11. doi: 10.1007/s00520-012-1418-7.
11. Mercadante V, Hamad AA, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017; 66: 64-74.
12. González-Arriagada WA, Ramos LMA Andrade MAC, Lopes MA. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of Head and neck radiotherapy. *Journal Cosmetic and Laser Therapy*. 2018 Apr;20(2):117-122.
13. Fujikawa A, Tsuji H, Shibahara T, Kamada T. Radiation-induced parotid gland atrophy in patients with head and neck cancer after carbon-ion radiotherapy. *Anticancer Research*. 2017; 36: 5403-5408.
14. Gonnelli FAS, Palma FL, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, et al. Laser de baixa potencia para prevenção de hipofluxo salivar em pacientes

- portadores de câncer de cabeça e pescoço após radioterapia e quimioterapia. *Radio Bras.* 2016; 49(2): 86-91.
15. Albuquerque DF, Tolentino ES, Amado FM, Arakawa C, Chinellato LEM. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2010; 15(6): 850-854.
 16. Tiwana MS, Mahajan MK, Uppal B, Koshy G, Sachdeva J, Lee HN, Talole SD. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian Journal of cancer.* 2011; 48.
 17. Giafferis RBL, Soares Junior LAV, Santos PSS, Chicrala GM. Estratégias terapêuticas disponíveis para xerostomia e hipossalivação em pacientes irradiados de cabeça e pescoço: manual para profissionais da saúde. *Rev. UNINGÁ, Maringá.* 2017 out./dez; 54(1):45-58.
 18. Freitas DA, Caballero AD, Pereira MM, Oliveira SKM, Pinho e Silva G, Hernández CIV. Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev. CEFAC. São Paulo,* 2011.
 19. Da Silva RGB, Ramos AMP, Aben-Athar CUP, Palha IRS, Pinheiro AS, Soares TN. Avaliação da xerostomia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico. *Revista Contexto & Saúde.* 2017;17(32):14-6.
 20. Palma LF, Gonnelli FAZ, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impacto f low-level laser therapy on hyposalivation, salivatory pH, and quality of life in head and neck câncer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci.* 2017 May;32(4):827-832.
 21. Silva IJO, Almeida ARP, Falcão NC, Freitas Junior AC, Bento PM, Queiroz JRC. Hipossalivação etiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Bahiana de Odontologia.* 2016 Jun;7(2):140-146.
 22. Garcez AS, Ribeiro MS, Núñez SC. Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicação clínica em odontologia. 1° ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2012.
 23. Rech CA, Medeiros AW. Xerostomia associada ao uso de medicamentos em idosos. *J Oral Invest.* 2016;5(1):13-18.
 24. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and

improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 May 1;74(1):1-8.

25. Abedi SM, Yarmand F, Motallebnejad M, Seyedmadjidi M, Moslemi D, Bijani A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective effect of thymol against salivatory glands dysfunction induced by ionizing radiation in rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2016;15(4):861-866.

Quadro 1. Métodos de diagnóstico da xerostomia e hipossalivação.

Referências	Métodos de diagnóstico	Descrição do método
9, 2, 11, 16, 17, 19	Achados Clínicos	Consiste na avaliação de características clínicas, como pouca produção de saliva, lábios secos, textura da saliva alterada, glossite atrófica, dor crônica ou ardência bucal, disfonia e disfagia.
16	Cintilografia	Comparação da permeabilidade das vias excretoras das glândulas salivares através da deposição de Tec 99, a fim de analisar o fluxo salivar através de sua excreção no meio bucal, com eventuais obstruções.
16	Sialografia	Consiste na introdução de um contraste pelo canal glandular e na realização de uma série de radiografias das glândulas salivares maiores.
4, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 20	Sialometria	Refere-se à pesagem de dois pensos de algodão, acomodados no assoalho bucal por tempo determinado. A relação entre o peso inicial e o peso final dos pensos é convertida em ml/minuto, para realizar análise comparativa.

Quadro 2. Alternativas terapêuticas para tratamento da xerostomia e hipossalivação.

Referências	Opções terapêuticas	Produtos correlatos	Descrição do método
4, 6, 8, 15, 17, 18, 19, 21	Métodos paliativos	Saliva artificial	Saliva artificial e estimulantes mecânicos e gustatórios muitas vezes não são bem aceitos pelos pacientes. Diminuem apenas os sintomas.
		Ingestão de líquidos	
		Pastilhas, spray de mucina e balas sem açúcar	
3, 4, 6, 8, 9, 11, 14, 17, 18, 21, 25	Terapêutica medicamentosa com sialogogos	Pilocarpina	Provoca aumento significativo da produção de saliva, todavia com efeitos colaterais, com exceção da amifostina que não possui descrição dos efeitos. Mesmo assim a pilocarpina é o sialogogo de primeira escolha.
		β -necol	
		Amifostina	
11, 12, 14, 17, 18, 22	Terapia com luz laser de baixa potência	Laser terapêutico	A terapia com laser de baixa potência tem demonstrado ser eficaz no tratamento, diminuindo a xerostomia, em comparação ao não uso da laserterapia.