

XEROSTOMIA EM PACIENTES IRRADIADOS

Elerson **Gaetti Jardim Júnior**¹;

Fátima Regina Nunes de **Souza**¹;

Nathália **Dias**¹,

Katia Gonçalves de **Jesus**¹;

Christiane Marie **Schweitzer**²

¹Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica, Laboratório de Microbiologia e Imunologia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNIV-Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP.

²Departamento de Matemática, Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, UNIV-Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP.

RESUMO

A utilização da radioterapia no tratamento do câncer de cabeça e pescoço é de grande relevância, mas seu emprego está associado a diferentes efeitos colaterais, como a mucosite e a xerostomia. Na presente revisão de literatura os autores avaliam os fatores associados à ocorrência e severidade da xerostomia em pacientes com câncer, bem como as estratégias para evitar ou minimizar esses efeitos deletérios do tratamento. Os autores reforçam a necessidade de uma abordagem multifatorial sobre os efeitos da xerostomia e hipossalivação nos pacientes com câncer, bem como o preparo odontológico no pré-operatório, durante e após a radioterapia.

Palavras-Chaves: xerostomia, radioterapia, neoplasias de cabeça e pescoço, prevenção e controle, mucosite.

ABSTRACT

The radiotherapy is relevant in the treatment of head and neck cancer but its usage is associated with several side effects, such as mucositis, and xerostomia. In this review, the authors evaluate the factors associated with occurrence and severity of xerostomia in cancer patients and the strategies to avoid or at least minimize the deleterious effects of the treatment. In addition, the authors reinforce the need of a multifactorial approach on the effects of xerostomia and hyposalivation in cancer patients, as well as the dental management in pre-operative period, during and after radiotherapy.

Keywords: xerostomia, radiotherapy, head and neck neoplasms, prevention & control, mucositis.

1. INTRODUÇÃO

Com a exposição da população a fatores mutagênicos, mudança de hábitos e o aumento da expectativa de vida ao redor do mundo, observou-se um vertiginoso aumento da ocorrência de diferentes tipos de neoplasias malignas e o câncer de cabeça e pescoço também participa desse fenômeno, constituindo uma das dez mais importantes causas de óbito entre adultos (KAKOEI et al., 2012).

Entre os fatores que mais colaboram para essa triste realidade destaca-se o fato de que o câncer de cabeça e pescoço raramente é identificado precocemente. Assim, quando diagnosticado, existem comprometimento envolvendo os tecidos do aparelho estomatognático ou mesmo à distância, o que determina que seu controle ou tratamento associe diferentes modalidades de procedimentos, como a remoção cirúrgica, a quimioterapia e a radioterapia (BONAN et al., 2003; Bhide et al., 2012), que apresentam diversos efeitos colaterais, como a ocorrência de mucosites, infecções pós-operatórias e bucais, dermatites, retardo no processo de reparo, entre outras enfermidades, podendo afetar a evolução da terapia instituída. Dentre essas condições destaca-se a xerostomia, que constitui o efeito colateral mais duradouro e capaz de comprometer a qualidade de vida do paciente do tratamento radioterápico (PATERSON et al., 2015).

A radioterapia vem sendo implicada como causa frequente de xerostomia, atingindo de 70% a 100% dos pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica, agravando quadros de mucosite e a ocorrência de cárie de radiação (LÓPEZ-JORNET et al., 2011), que tem efeitos devastadores sobre a boca, por vezes dificultando a continuidade dos procedimentos radioterápicos (KAKOEI et al., 2012; WANG et al., 2014; PINNA et al., 2015; PATERSON et al., 2015), e sobre a qualidade de vida dos pacientes oncológicos (DIJKEMA et al., 2012; KAKOEI et al., 2012; TRIBIUS et al., 2015).

A incidência dessas reações depende da dose/frequência da radioterapia, local e volume irradiado, da idade e condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados (BENSADOUN et al., 2001; KALUZNY et al., 2014), sendo que as manifestações das mesmas podem ser agudas (durante a terapia ou nas semanas subsequentes) ou crônicas, meses ou anos após a conclusão do tratamento (SPETCH et al., 2002; HAN et al., 2015; PATERSON et al., 2015).

A xerostomia severa e persistente que se desenvolve em pacientes irradiados acaba por afetar a integridade dos tecidos epiteliais bucais, que se veem privados da proteção da lubrificação salivar (RODRIGUEZ-CABALLERO et al., 2012), constituindo fator facilitador para a ocorrência de infecções secundárias, durante e após a radioterapia. Nesse sentido, os efeitos da radiação sobre

as glândulas salivares, reduzindo o fluxo salivar, alterando a composição da saliva e sua capacidade protetora, reduzindo o pH do biofilme (CERCHIARI et al., 2006; HAN et al., 2015), criando condições favoráveis para a implantação e proliferação de microrganismos bucais, como os estreptococos do grupo *mutans*, ligados à cárie dental e leveduras, as quais têm sido implicadas no desenvolvimento de quadros severos de mucosite (BENSADOUN et al., 2011).

Tendo em vista a relevância da xerostomia, do câncer de cabeça e pescoço e da dificuldade de controlar e minimizar os efeitos colaterais da radioterapia, o presente estudo de revisão objetivou avaliar a bibliografia existente sobre a xerostomia pós-irradiação.

2. METODOLOGIA

Esse estudo consiste de revisão de bibliográfica, com análise qualitativa dos dados obtidos, utilizando-se as bases de dados indexadas SciELO (Scientific Electronic Library Online), BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e PubMed (National Library of Medicine). Foram utilizados os seguintes descritores: “xerostomia”, “radiotherapy”, “head and neck neoplasms”, “prevention & control” e “mucositis”.

De um total inicial de 1290 artigos, 213 foram selecionados por preencherem esses critérios e, destes, 101 artigos foram selecionados por representarem mais adequadamente os temas abordados na presente revisão, que não se reveste de objetivos quantitativos. Procurou-se dar mais ênfase aos estudos que traziam informações referentes aos últimos 5 anos (2010-2015), que representaram mudanças profundas na abordagem da terapia do câncer de cabeça e pescoço. Os artigos selecionados também constituem importante fonte de informações para outros estudos mais específicos sobre o tema para os interessados.

3. IMPORTÂNCIA DA SALIVA

A saliva apresenta importância decisiva na manutenção da homeostase bucal, uma vez que os bicarbonatos, fosfatos e ureia nela contidos podem exercer papel tampão, evitando flutuações pronunciadas no pH bucal e do biofilme, reduzindo a desmineralização da hidroxiapatita do esmalte dental, ao passo que as proteínas nela contidas atuam no processo de proteção das estruturas dentais e na formação da película adquirida, além de interferir na adesão microbiana e atuar na modulação do metabolismo e composição do biofilme (TSCHOPPE et al., 2010; PINNA et al., 2015; SALEH et al., 2015).

Deve-se reforçar a função do cálcio, fosfatos e proteínas salivares, que reduzem a desmineralização dental e corroboram no processo de remineralização (KALUZNY et al., 2014). O próprio fluxo salivar é de grande importância, colaborando para a remoção de bactérias e fungos

buciais e restos alimentares e de células descamadas, reduzindo a disponibilidade de nutrientes aos microrganismos e garantindo a manutenção do equilíbrio parasita-hospedeiro na boca, além de manter a lubrificação dos tecidos (KALUZNY et al., 2014).

A presença de substâncias com atividade antimicrobiana, como íons e enzimas capazes de atuar sobre a parede celular e sobre metabolismo de bactérias e fungos também é de significativa relevância (ABIKO et al. 2003), adicionando-se aí a presença da imunoglobulina A (IgA), que modula da reação do hospedeiro no processo de colonização do biofilme (PINNA et al., 2015). Além da sua relevância para a boca, o fluxo salivar também possui importância em uma ampla variedade de eventos digestivos, como a formação do bolo alimentar e a digestão enzimática do alimento (TSCHOPPE et al., 2010)

4. XEROSTOMIA

A xerostomia é consequência da redução da produção de saliva e acaba sendo responsável pela sensação de “boca seca” (SREEBNY et al., 1988; TSCHOPPE et al., 2010).

Sua etiologia e fatores modificantes são muito variados: associados às alterações nutricionais, enfermidades das glândulas salivares ou sistêmicas (SREEBNY et al., 1988; KALUZNY et al., 2014; SALEH et al., 2015), estado de hidratação corporal (TSCHOPPE et al., 2010), radioterapia (SREEBNY et al., 1988; KALUZNY et al., 2014; LOVELACE et al., 2014; PINNA et al., 2015), envelhecimento (TYLENDÁ et al., 1988; PERCIVAL et al., 1994; GHEZZI & SHIP, 2003; LIU et al., 2012; SHETTY et al., 2012; SMITH et al., 2013; SALEH et al., 2015), medicação, como anti-histamínicos, anticolinérgicos, descongestionantes nasais, antidepressivos, antineoplásicos, opioides, antirretrovirais, e redutores de apetite (SREEBNY et al., 1988; SALEH et al., 2015), podendo afetar paladar, capacidade de deglutição e fonação (CASTELLI et al., 2015), além de produzir ardor e exacerbar a inflamação da mucosa (SREEBNY et al., 1988; TRIBIUS et al., 2013; KALUZNY et al., 2014) e a ocorrência de cáries (TRIBIUS et al., 2013), além de ser a principal causa de reclamações derivadas do tratamento radioterápico e, por conseguinte, causa da perda de qualidade de vida (RANDALL et al., 2013; KALUZNY et al., 2014).

Devido à subjetividade do seu diagnóstico e a relativa dificuldade para mensurá-la de forma objetiva em consultórios médicos ou odontológicos, sua prevalência tem sido subestimada (SREEBNY et al., 1988). Quando se acrescenta o exame visual da mucosa bucal e a determinação do volume de saliva produzido (sialometria) aos questionários padronizados tem-se uma avaliação mais adequada das condições do paciente e, por extensão, da severidade do quadro xerostômico (DIKEMA et al., 2012; SALEH et al., 2015).

Em pacientes irradiados, a ocorrência e a severidade da xerostomia têm relação com a dose/fracionamento e duração do tratamento, volume de tecido irradiado, bem como aspectos relativos à susceptibilidade individual (RANDALL et al., 2013; JENSEN et al., 2014; KALUZNY et al., 2014; HAN et al., 2015; PINNA et al., 2015;). Em termos quantitativos, a redução do fluxo salivar é uma realidade quase universal quando o tecido glandular recebe mais de 50 Gy. Abaixo desse patamar a alteração se apresenta mais limitada e transitória (PORTER et al., 2004). A partir desse nível de exposição observa-se o comprometimento progressivo dos tecidos glandulares e o desenvolvimento de quadros crônicos de xerostomia (FRANZÈN et al., 1992; EPSTEIN et al., 2001; RANDALL et al., 2013), geralmente no primeiro trimestre após o início da radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço (FRANZÈN et al., 1992; RANDALL et al., 2013; PINNA et al., 2015).

A diminuição do fluxo salivar atinge mais 90% nas semanas seguintes ao início da radioterapia, produzindo severa sensação de queimação (RANDALL et al., 2013; HAN et al., 2015). Embora as modificações quantitativas salivares em irradiados sejam o foco maior das atenções, a elas devem ser acrescentadas as alterações qualitativas, que são bastante pronunciadas (CHITRA et al., 2008; RANDALL et al., 2013), como o aumento do conteúdo de cloretos, de sódio e lactoferrina, material orgânico, bem como da viscosidade da secreção, que adquire coloração castanho-amarelada e apresenta modesta transparência (ELIASSON et al., 2005; LI et al., 2006; SHIBOSKI et al., 2007; RANDALL et al., 2013). Por outro lado, observa-se pronunciada redução dos níveis de bicarbonato, cálcio, da atividade enzimática e do pH (VISSINK et al., 1990; ALMSTAHL et al., 2003), embora não exista uma unanimidade na literatura consultada, quanto aos níveis de cálcio nesses pacientes (RANDALL et al., 2013).

Os efeitos agudos da radioterapia sobre as glândulas salivares incluem a redução intensa da saliva produzida pelas principais glândulas, na primeira semana de tratamento radioterápico, seguida pela deterioração crônica das funções secretórias nas 6 a 8 semanas seguintes. Ainda pode-se colocar que ocorre uma adaptação secretória nas semanas e meses seguintes. Esses efeitos crônicos estão associados às alterações funcionais de longa duração das glândulas salivares maiores, que são dependentes de dose utilizada e do volume irradiado (BONAN et al., 2003; SHIBOSKI et al., 2007), permanecendo por muitos meses após a conclusão da radioterapia, mostrando irreversibilidade em muitos pacientes (MESSMER et al., 2011).

Os processos celulares associados à xerostomia em irradiados ainda não são conhecidos. Entretanto algumas evidências sugerem que a radiação leva à peroxidação dos lipídios e liberação do conteúdo enzimático celular, com a perda de função das células acinares e, por fim, lise. Outras células são afetadas nos dias subsequentes às primeiras sessões de radioterapia. A morte das células

progenitoras pouco diferenciadas, que poderiam reparar os danos após o tratamento radioterápico, também são comprometidas, fazendo com que o fluxo salivar permaneça muito baixo por longos períodos (KONINGS et al., 2005).

As células acinares das glândulas salivares são bastante diferenciadas e não deveriam se comportar com grande radiosensibilidade, mas o efeito que a radioterapia exerce sobre a atividade dessas células evidencia que as mesmas são bastante sensíveis à radiação (KALUZNY et al., 2014). O efeito da radiação se faz mais presente sobre a capacidade secretora das células acinares do que sobre o número de células ou o volume glandular, possivelmente por afetar as funções da membrana citoplasmática das células, além da ação citotóxica sobre as células ainda indiferenciadas, que poderiam colaborar no reparo do tecido após a conclusão do tratamento para o câncer de cabeça e pescoço, o que geralmente não ocorre (ROESINK et al., 2005; BASU et al., 2012).

A utilização de modelos animais evidenciou que o dano aos tecidos acinares é acumulativo e se desenvolve em uma sequência peculiar onde, nos primeiros 10 dias, tem-se a redução da secreção, seguida de danos às estruturas de membrana que controlam a excreção de água (de 10 a 120 dias após a injúria pela radiação) e morte de células precursoras (de 120 a 240 dias da agressão), reduzindo o reparo glandular (KALUZNY et al., 2014), o qual, mesmo quando ocorre, não é capaz de devolver a plenitude fisiológica aos tecidos secretores em função dos severos efeitos que a radiação produziu nos ductos e tecido vascular adjacente (RADFAR & SIROIS, 2003), que podem ser irreversíveis (GUPTA et al., 2009). O comportamento da glândula parótida na radioterapia e como ela responde à agressão definem grande parte da intensidade da xerostomia, tanto no pós-operatório imediato quanto ao longo de períodos maiores de tempo.

Segundo Dijkema et al. (2012), na avaliação da xerostomia em pacientes irradiados, torna-se necessário diferenciar o fenômeno que ocorre durante a noite, daquele observado ao longo do dia, uma vez que revelam danos e efeitos sobre sistemas glandulares diferentes e devem determinar procedimentos preventivos diversos. Esses quadros se mostram persistentes, onde 65% dos pacientes apresentavam essa sintomatologia mesmo após 12 meses da conclusão da radioterapia, com envolvimento mais pronunciado de disfunção da glândula submandibular. Esses dados estimulam a proteção não apenas das glândulas paróticas, mas também das glândulas submandibulares, uma vez que a estas produzem 60% da saliva não estimulada. Uma vez adotada, essa medida reduziria não apenas a xerostomia, mas também a mucosite e a disfagia, diminuindo a necessidade de utilização de dispositivos para alimentação enteral (TRIBIUS et al., 2013). O fenômeno de xerostomia noturna também exacerba o desconforto do paciente e colabora para deterioração de sua qualidade de vida.

Eisbruch et al. (2001) sugeriram, por análise multivariada, que embora dose, fracionamento e extensão anatômica irradiada sejam muito relevantes na determinação da severidade e extensão da xerostomia, nenhum desses fatores isoladamente tem grande capacidade de predizer a severidade do fenômeno, sendo necessário avaliar o envolvimento tanto das glândulas parótidas como das submandibulares, como também observado por Belli et al., (2014). Além desse aspecto, os valores de irradiação sobre essas últimas se mostraram de valor preditivo semelhante aos níveis globais de radiação recebidos pelo paciente, como também evidenciado por Deasy et al. (2010), que ressaltaram que fatores, como gênero e idade do paciente, bem como o uso concomitante de quimioterapia são de menor importância no desenvolvimento desse quadro.

5. PREVENÇÃO E CONTROLE DA XEROSTOMIA

Todas as estratégias de prevenção e redução da xerostomia em irradiados têm efeitos limitados, mas, face à relevância do problema, é evidente que a prevenção tem papel especial (TARIQ et al., 2015) e estudos deve ser encorajada, constituindo objeto de estudos e um desafio. Todas as principais abordagens do problema acabam por recair em três categorias diferentes: melhoras tecnológicas relativas ao procedimento radioterápico propriamente dito, cuidados paliativos locais nos pacientes e as abordagens farmacológicas com sialogogos.

Numerosas são as estratégias desenvolvidas para a redução dos efeitos colaterais da radioterapia, como o fracionamento diferenciado da radiação utilizada (DEASY et al., 2010), o emprego de dispositivos e técnicas que protegem as glândulas salivares maiores e de agentes químicos citoprotetores, como a amifostina (BRIZEL et al., 2000; DEASY et al., 2010; GIATROMANOLAKI et al., 2002; KALUZNY et al., 2014), que atuam contra radicais livres altamente oxidativos que se desenvolvem em função da radiação.

Outras técnicas envolvem a remoção da glândula submandibular, a qual é responsável pela produção de mais de 60% da saliva não estimulada, para outra localização anatômica menos atingida pela radiação, bem como o uso de agonistas colinérgicos, como a pilocarpina (BRENNAN et al., 2002; KALUZNY et al., 2014; SOOD et al., 2014).

Embora a preocupação em minimizar o efeito da radioterapia seja real, não se pode esquecer que o próprio perfil de muitos pacientes com câncer da cabeça e pescoço evidencia uma maior tendência à hipossalivação, que é uma característica de pacientes com mais de 65 anos e que fazem uso de diversos tipos de medicamentos (LIU et al., 2012), de forma que as medidas preventivas devem focar principalmente essa classe de pacientes. Essa preocupação adicional com os pacientes mais idosos está diretamente ligada ao fato de que muitos desses indivíduos apresentam uma nítida associação entre a percepção subjetiva da xerostomia e a qualidade de vida (HAHNEL

et al., 2014), que se apresenta precária nesses grupos. O suporte psicológico e odontológico do paciente oncológico idoso submetido à radioterapia pode colaborar para aumentar a sua adesão ao tratamento e reduzir a percepção e a severidade dos efeitos colaterais bucais da radioterapia.

A utilização da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma estratégia que reduz os efeitos da radiação sobre os tecidos normais, minimizando os efeitos secundários, reduzindo-os sobre as glândulas salivares e amenizando a severidade da xerostomia (CHAJON et al., 2013; TRIBIUS et al., 2013; WANG et al., 2014; CASTELLI et al., 2015), quando comparada com outras modalidades de abordagem radioterápica. Esse procedimento permite o melhor direcionamento da radiação nos alvos tumorais, por meio de sistema computadorizado, protegendo as glândulas salivares e melhorando a qualidade de vida e sobrevida do paciente oncológico (SHIBOSKI et al., 2007; WANG et al., 2013).

Entre os agentes farmacológicos destaca-se a amifostina, que é metabolizada pela ação das fosfatases alcalinas das células endoteliais e convertida em sua forma ativa, que penetra no núcleo celular e remove os radicais livres, oxidativos, prevenindo danos aos cromossomos (GIATROMANOLAKI et al., 2002; RODRIGUEZ-CABALLERO et al., 2012; KALUZNY et al., 2014), mas seus efeitos são mais proeminentes nos cuidados relativos aos efeitos crônicos da radioterapia (RODRIGUEZ-CABALLERO et al., 2012). Esse efeito protetor contra a radiação e radicais livres se deve ao fato de que as células não tumorais conseguem captar esse metabólito mais rapidamente do que as células neoplásicas, em função da ação das fosfatases alcalinas celulares, da vascularização e do pH mais elevado no tecido normal. Dessa forma as células do tumor ficam mais expostas aos efeitos deletérios da radioterapia (CULY & SPENCER, 2001; RODRIGUEZ-CABALLERO et al., 2012).

A dose diária de $200\text{mg}/\text{m}^2$, fornecida imediatamente antes da sessão de radioterapia, reduz significativamente a ocorrência da xerostomia aguda e crônica nos irradiados (ANNE et al., 2007), embora não exista um protocolo universalmente aceito, tampouco uniformidade na interpretação desses resultados. A utilização desse agente aumenta a radiotolerância dos tecidos glandulares em aproximadamente 9 Gy (MÜNTER et al., 2007). Sua utilização pode reduzir a xerostomia de longa duração (SASSE et al., 2006), embora a real extensão dos benefícios dependa significativamente de aspectos particulares a cada paciente e do tratamento instituído, como dose, fracionamento e envolvimento glandular (VEERASARN et al., 2006). No emprego clínico da droga, entretanto, devem ser considerados os seus efeitos colaterais, que não são desprezíveis, destacando-se os fenômenos alérgicos, hipotensão arterial, vômitos e náuseas (RADES et al., 2004).

A pilocarpina é um alcaloide com ampla gama de alvos biológicos, incluindo as glândulas exócrinas (SHIBOSKI et al., 2007). Seus efeitos em pacientes irradiados permanecem em discussão

em ensaios multicêntricos, embora os dados subjetivos, obtidos por meio de questionários, evidenciem que a sensação de secura bucal pode ser significativamente reduzida em 53% pacientes que utilizaram 5mg/ 3 vezes ao dia (RIEKE et al., 1995), mas evidências objetivas sugerem que os efeitos da pilocarpina podem ter apenas discreto efeito benéfico sobre a salivação (SHIBOSKI et al., 2007; BURLAGE et al., 2008; RODRIGUEZ-CABALLERO et al., 2012).

Esse efeito teria caráter acumulativo, se manifestando, mais acentuadamente, a partir de 12 semanas de tratamento (GREENSPAN & DANIELS, 1987), mas sem efeito persistente após a suspensão do seu uso (SHIBOSKI et al., 2007). O emprego tópico dessa droga tem efeitos modestos ou mesmo efêmeros em pacientes que apresentam xerostomia pronunciada (HAMLAR et al.; 1996; FRYDRYCH et al., 2002). Os efeitos indesejados dessa medicação incluem cólicas abdominais, sudorese, tremores e náusea (SHIBOSKI et al., 2007).

A aplicação intraglandular de toxina botulínica também vem sendo investigada. Aparentemente, a toxina reduz a atividade secretória da glândula, por reduzir a estimulação nervosa sobre a mesma, diminuindo a sensibilidade dos tecidos acinares à radiação (TEYMOORTASH et al., 2009), mas não existem protocolos estabelecidos experimentalmente para sua utilização clínica (KALUZNY et al., 2014).

É inegável que a ocorrência de xerostomia por radiação e sua severidade estão ligadas ao desenvolvimento de cárie e erosão dentais (JENSDOTTIR et al., 2013), nessas condições, seu desenvolvimento é potencializado, de forma que a cárie de radiação é uma das maiores preocupações com o paciente irradiado (LÓPEZ-JORNET et al., 2011). Segundo López-Jornet et al. (2011), a utilização de produtos de higiene bucal contendo lauril sulfato de sódio, álcoois, e diversas essências pode exacerbar o desconforto ligado à xerostomia e mucosite, de forma que devem ser evitadas. Ainda segundo esses autores, deve-se dar mais ênfase aos produtos que contenham substitutos das enzimas salivares e atividade antimicrobiana como forma de controlar os microrganismos cariogênicos, destacando-se o triclosan e o flúor como agentes inibitórios, com resultados moderados. Essa preocupação com a relação entre xerostomia e a ocorrência de mucosite em pacientes irradiados é bastante pertinente (KAPLAN et al., 2008) e deve nortear os estudos a respeito da manutenção de pacientes irradiados com câncer de cabeça e pescoço.

Desde que a ocorrência e a severidade da xerostomia podem levar ao abandono do tratamento radioterápico, Jha et al. (2000) propuseram que a equipe de saúde faça a transferência cirúrgica da glândula submandibular para outro leito anatômico, geralmente a região submentoniana, no período anterior à radioterapia, reduzindo a exposição da mesma à radiação e minimizando a xerostomia pós-radioterapia. Essa técnica apresenta bons resultados quanto à xerostomia em pacientes com câncer na região posterior do complexo cabeça-pescoço (JHA et al.,

2003; JHA et al., 2009; JHA et al., 2012) quando a região anterior, submentoniana, não tem sua perfusão sanguínea comprometida (SOOD et al., 2014).

Independentemente da eficiência e eficácia dessa medida, a remoção e reposicionamento cirúrgico da glândula submandibular tem um impacto modesto na problemática abordada, em função da necessidade do procedimento operatório, do tempo e infraestrutura adequados para o procedimento, reduzindo o número de beneficiados com a medida (SOOD et al., 2014). Em países em desenvolvimento, onde o atendimento do paciente oncológico já é realizado em condições não ideais, com o diagnóstico tardio da enfermidade, pouco impacto será obtido, até porque muitos pacientes tampouco receberam um preparo odontológico antes do evento da radioterapia.

O emprego de substitutos da saliva natural objetiva minimizar os efeitos da xerostomia sobre o aparelho estomatognático (SKRINJAR et al., 2015). Todavia, não existem quaisquer substitutos que sejam capazes de, ao mesmo tempo, prover a lubrificação adequada, minimizar a colonização da superfície dental por microrganismos cariogênicos ou associados às infecções de tecidos moles e proteger contra o ressecamento. Uma vantagem desses substitutos da saliva, como a saliva artificial e solução de ácido cítrico, é a melhora imediata do incômodo da boca seca, mas segundo Skrinjar et al. (2015), o uso do ácido cítrico pode aumentar a susceptibilidade à erosão dental e mesmo cárie, recomendando, em seu lugar, a utilização de produtos com carboxi-metilcelulose em pacientes com xerostomia severa. A utilização de aerossóis contendo glicerol triéster ou ácido málico (1%), ou mesmo mucilagem de linhaça, também tem mostrado resultados positivos com hipossalivação.

Na Europa e nos Estados Unidos, entre os substitutos da saliva natural, destacam-se compostos como o Buccotherm® (ODOST Laboratory, France), rico em minerais e mantém o pH mais elevado (pH 8,0) em solução “saturada” de oxigênio. O fabricante alega inúmeras atividades biológicas, incluindo a capacidade de proteger os elementos dentais (em função do pH), ter atividade antimicrobiana frente a microrganismos anoxibiontes, bem como reduzir o desconforto da mucosa e a dor diante de lesões ulceradas extensas, comuns em pacientes com xerostomia, mas esses resultados não foram encontrados por Alpöz et al. (2015), que relataram que os pacientes xerostômicos apresentavam a mesma dificuldade de deglutir, falar e mastigar quando utilizavam ou não o “spray” protetor.

Procedimentos alternativos vêm sendo estudados e empregados como forma de minimizar os devastadores da xerostomia por radiação em pacientes oncológicos, como o uso da medicina tradicional chinesa e acupuntura (WONG et al., 2003; JEDEL, 2005; SMITH & BAUER-WU, 2012), normalmente inserida dentro dos procedimentos habituais de cuidados do paciente oncológico irradiado (JOHNSTONE, 2011), onde alguns ensaios mostram resultados modestos,

semelhantes ao grupo controle-placebo (BLOM et al., 1996), e outros apresentam uma melhora significativa dos parâmetros objetivos e subjetivos da xerostomia em irradiados (WONG et al., 2003; BLOM et al., 2007; MENG et al., 2012a; MENG et al., 2012b; GARCIA et al., 2015).

Em adição a esses dados, outros autores não observaram uma melhora do fluxo salivar, mas revelam uma significativa redução das queixas de boca seca (SIMCOCK et al., 2013). Nesse sentido, Garcia et al. (2015) e Meng et al., (2012a) advertiram para o fato de que todas as conclusões relativas ao emprego dessa modalidade terapêutica acabam por esbarrar na problemática de avaliações e levantamentos modestos de casos, bem como poucos e limitados estudos longitudinais e transversais sobre o tema.

Wu et al. (2011), com apresentação de caso clínico que não respondeu a medicamentos e outros procedimentos para minimizar a xerostomia, sustentaram que o emprego de acupuntura manual, auricular e a eletro-acupuntura pode aumentar o fluxo salivar em 30% em pacientes oncológicos irradiados, melhorando a qualidade de vida do paciente. A acupuntura parece melhorar o suprimento sanguíneo junto ao tecido glandular e, dessa forma, aumenta a produção de saliva. Meng et al. (2012b) evidenciaram que, enquanto no grupo controle dois terços dos pacientes ainda apresentavam xerostomia severa 6 meses após a radioterapia, no grupo de pacientes submetidos a acupuntura esse valor era 50% menor, mas o número de pacientes avaliados era modesto.

Como em outras áreas da saúde humana, a utilização do laser de baixa potência, ou de estimulação, pode se converter em instrumento para reduzir os efeitos deletérios da radiação sobre a atividade das glândulas salivares maiores e sobre os tecidos bucais, mas os dados de ensaios clínicos e pré-clínicos ainda são inconsistentes.

Enquanto alguns estudos sugerem que o laser de estimulação seria capaz de aumentar a produção residual de saliva e/ou reduzir a sensação de boca seca (SIMÕES et al., 2008; SIMÕES et al., 2010; LONCAR et al., 2011; PAVLIC et al., 2012; OTON-LEITE et al., 2013), outros autores falham em obter melhorias significativas empregando critérios objetivos de avaliação (SALEH et al., 2014), possivelmente pela alteração irreversível da estrutura e fisiologia das células acinares, com formação de fibrose e atrofia glandular. A inexistência da padronização do uso desse agente acaba por dificultar a comparação entre as diferentes metodologias no que concerne ao controle e redução da xerostomia pós-irradiação (SALEH et al., 2014).

Outra limitação dessa tecnologia se refere ao fato de que o laser de baixa potência também poderia estimular as células tumorais malignas e corroborar para o fracasso do tratamento antineoplásico, o qual é o motivo maior do próprio emprego da radioterapia (PINHEIRO et al., 2002; KREISLER et al., 2003; MONTEIRO et al., 2011).

Em estudo pioneiro com pacientes portadores de Síndrome de Sjögren, uma condição autoimune capaz de produzir xerostomia severa, Cafaro et al. (2015) sugeriram a associação entre duas abordagens diferentes na estimulação das glândulas salivares: acupuntura e o laser de baixa potência, evidenciando que a mesma era capaz de reduzir a sensação de boca seca. Estudos futuros, longitudinais e transversais são necessários para confirmar a eficiência e a eficácia desses procedimentos em pacientes irradiados.

Para casos de xerostomia extrema, como em pacientes com Síndrome de Sjögren e irradiados, a possibilidade de emprego de células mesenquimais indiferenciadas para a regeneração glandular vem sendo estudada (JENSEN et al., 2014). Essas células poderiam colaborar na recomposição da estrutura e funcionalidade glandular por meio de angiogênese, efeitos parácrinos locais e diferenciação celular, não apenas em outros tipos celulares de origem mesodérmica, mas também em células características de outros folhetos embrionários, como as células acinares, através de um processo denominado de “transdiferenciação”, reparando tecidos lesados. A fonte das células indiferenciadas de origem mesenquimal pode ser o tecido adiposo, medula óssea e células do cordão umbilical, que podem ser inoculadas na circulação ou no interior da própria glândula lesada (LIN et al., 2011; KOJIMA et al., 2011; KHALILI et al., 2012; XU et al., 2012; LIM et al., 2013).

Após a inoculação celular, o tecido glandular parece mostrar maior celularidade nos ácinos funcionais e menor ocorrência de apoptose, além de aumento da perfusão sanguínea e redução da inflamação no período mais agudo da xerostomia (JENSEN et al., 2014) e da produção de saliva (KOJIMA et al., 2011). Entretanto, a essência desses procedimentos somente foi avaliada em modelos animais, em roedores, de forma que estudos em humanos, respeitando-se os numerosos aspectos éticos, necessitam ser conduzidos. De qualquer forma, antes da utilização dessa abordagem terapêutica para a xerostomia é necessário um acompanhamento do caso clínico, uma vez que existem temores que o procedimento poderia facilitar a recorrência do tumor.

6. CONCLUSÃO: ABORDAGEM DA EQUIPE DE SAÚDE

Nos pacientes irradiados, os quadros de xerostomia requerem uma atenção odontológica especial, para minimizar a ocorrência de cárie de radiação, bem como reduzir a severidade da mucosite associada (TARIQ et al., 2015). A realização de procedimentos restauradores no período de 3 a 4 semanas anteriores à radioterapia pode ter reflexos bastante favoráveis no controle da microbiota cariogênica, a qual é beneficiada pela extensão e severidade do quadro xerostômico nos irradiados. Nesse particular, a utilização do digluconato de clorexidina também pode ter efeito benéfico em controlar a microbiota bucal e reduzir o efeito da xerostomia sobre a mucosite (MECA

et al., 2009). O paciente deve receber orientações quanto aos procedimentos de higiene bucal, que se torna crítica nos quadros de hipossalivação e xerostomia pronunciada, colaborando também para reduzir a ocorrência e a severidade de enfermidades periodontais (TARIQ et al., 2015).

A avaliação da saúde dos tecidos moles e a possibilidade do desenvolvimento de infecções micóticas também deverão ser consideradas, uma vez que os riscos associados à radioterapia são elevados. As dificuldades de alimentação poderão comprometer a saúde geral do paciente, de forma que o mesmo poderá necessitar de supervisão de nutricionistas, que deverão modificar as características da dieta não apenas na sua apresentação e consistência, mas também nos seus aspectos qualitativos e quantitativos. Em função da maior susceptibilidade desses pacientes à ocorrência de micoses, maior atenção deve ser dada às infecções fúngicas oportunistas (BENSADOUN et al., 2011).

O suporte psicológico aos pacientes oncológicos já é uma realidade de muitos dos principais centros de tratamento do câncer em nosso país, devendo ser sempre estimulado em função da interligação dos muitos fatores que podem colaborar para a melhor qualidade de vida do paciente e sua adesão aos protocolos específicos de tratamento que foram instituídos.

REFERÊNCIAS

ABIKO, Y.; NISHIMURA, M.; KAKU, T. Defensins in saliva and the salivary glands. *Med Electron Microsc.*, v. 36, p. 247 - 252, 2003.

ALMSTAHL A, WIKSTROM M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch Oral Biol.*, v. 48, p. 337-344, 2003.

ALPÖZ, E.; ÇANKAYA, H.; GÜNERI, P.; EPSTEIN, J. B.; BOYACIOGLU, H.; KABASAKAL, Y.; OCAKCI, P. T. Impact of Buccotherm on xerostomia: a single blind study. *Spec Care Dentist.*, v. 35, p. 1-7, 2015.

ANNE PR, MACHTAY M, ROSENTHAL DI, BRIZEL DM, MORRISON WH, IRWIN DH, et al. A Phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 67, p. 445 – 452, 2007.

BASU, T.; LASKAR, S G.; GUPTA, T.; BUDRUKKAR, A.; MURTHY, V.; AGARWAL, J P. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. *J Can Res Ther.*, v. 8, p. 72-84, 2012.

BELLI, M L.; SCALCO, E.; SANGUINETI, G.; FIORINO, C.; BROGGI, S.; DINAPOLI, N.; RICCHETTI, F.; VALENTINI, V.; RIZZO, G.; CATTANEO, G. M. Early changes of parotid

density and volume predict modifications at the end of therapy and intensity of acute xerostomia. *Strahlenther Onkol.*, v. 190, p. 1001 – 1007, 2014.

BENSADOUN, R J.; PATTON, L. L.; LALLA, R. V.; EPSTEIN, J. B. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer*, v. 19, p.737 - 744, 2011.

BHIDE, S A.; NEWBOLD, K L.; HARRINGTON, K J.; NUTTING, C M. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *Brit J Radiol*, v. 85, p. 487 - 494, 2012.

BLOM, M.; DAWIDSON, I.; FERNBERG, J O.; JOHNSON, G.; ANGMAR-MANSSON, B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol.*, v.32B, p. 182 - 190, 1996.

BLOM, M.; LUNDEBERG, T.; DAWIDSON, I.; ANGMAR-MANSSON, B. Effects on local blood flux of acupuncture stimulation used to treat xerostomia in patients suffering from Sjögren's syndrome. *J Oral Rehab.*, v. 20, p. 541 - 548, 2007.

BONAN, P R F.; PIRES, F R.; LOPES, M A.; HIPÓLITO JR, O. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras.*, v.17, p. 156-160, 2003.

BRENNAN, M T.; SHARIFF, G.; LOCKHART, P B.; FOX, P C. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am.*, v. 46, p. 847 - 856, 2002.

BRIZEL, D M.; WASSERMAN, T H.; HENKE, M.; STRNAD, V.; RUDAT, V.; MONNIER, A.; ESCHWEGE, F.; ZHANG, J.; RUSSELL, L.; OSTER, W.; SAUER, R.. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.*, v. 18, p. 3339 - 3345, 2000.

BURLAGE, F R.; ROESINK, J M.; KAMPINGA, H H.; COPPES, R P.; TERHAARD, C.; LANGENDIJK, J A.; VAN LUIJK, P.; STOKMAN, M A.; VISSINK, A. Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 70, p. 14 – 22, 2008.

CAFARO, A.; ARDUINO, P. G.; GAMBINO, A.; ROMAGNOLI, E.; BROCCOLETT, R. Effect of laser acupuncture on salivary flow rate in patients with Sjögren's syndrome. *Lasers Med Sci.*, v. 30, p. 1805 - 1809, 2015.

CASTELLI, J.; SIMON, A.; LOUVEL, G.; HENRY, O.; CHAJON, E.; NASSEF, M.; HAIGRON, P.; CAZOULAT, G.; OSPINA, J. D.; JEGOUX, F.; BENEZERY, K.;

CREVOISIER, R. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Rad Oncol.*, v. 10, 2015. Doi 10.1186/s13014-014-0318-z.

CERCHIARI, D. P.; MORICZ, R. D.; SANJA, R. D.; RAPOPORT, P. B.; MORETTI, G.; GUERRA, M. M. . Burning mouth syndrome: etiology. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v. 72, p. 419-24, 2006.

CHAJON, E.; LAFOND, C.; LOUVEL, G.; CASTELLI, J.; WILLIAUME, D.; HENRY, O.; JÉGOUX, F.; VAULÉON, E.; MANENS, J-P.; LE PRISÉ, E.; CREVOISIER, R. Salivary gland-sparing other than parotid-sparing in definitive head-and-neck intensity-modulated radiotherapy does not seem to jeopardize local control. *Rad Oncol.*, v. 8, 2013. <http://www.ro-journal.com/content/8/1/132>.

CHITRA, S.; SHYAMALA - DEVI CS. Effects of radiation and alphatocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res.*, v. 19, p. 213 – 218, 2008

CULY, C R.; SPENCER, C M. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs*, v. 61, p. 641- 650, 2001.

DEASY, J O.; MOISEENKO, V.; MARKS, L.; CHAO, K S C.; NAM, J.; EISBRUCH, A. Radiotherapy dose - volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiation Oncol Biol. Phys.*, v. 76 (suplemento), p. S58–S63, 2010.

DIJKEMA, T.; RAAIJMAKERS, C P J.; BRAAM, P. M.; ROESINK, J. M.; MONNINKHOF, E M.; TERHAARD, C H J. Xerostomia: a day and night difference. *Radiother. Oncol.*, v. 104, p. 219 – 223, 2012.

EISBRUCH, A.; KIM, H M.; TEREEL, J E.; MARSH, L. H.; DAWSON, L. A.; SHIP, J. A. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 50, p. 695 – 704, 2001.

ELIASSON, L.; ALMSTAHL, A.; LINGSTROM, P.; WIKSTROM, M.; CARLEN, A. Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjogren's syndrome and radiation therapy. *Arch Oral Biol.*, v. 50, p. 293-299, 2005.

EPSTEIN, J B.; ROBERTSON, M.; EMERTON, S.; PHILLIPS, N.; STEVENSON-MOORE, P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck*, v. 23, p. 389 – 398, 2001.

FRANZÉN, L.; FUNEGÅRD, U.; ERICSON, T.; HENRIKSSON, R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer*, v. 28, p. 457 – 462, 1992.

FRYDRYCH, A M.; DAVIES, G R.; SLACK-SMITH, L M.; HEYWOOD, J. An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. *Aust Dent J.*, v. 47, p. 249 – 253, 2002.

GARCIA, M. K.; NIEMTZOW, R. C.; MCQUADE, J.; HADDAD, R.; LEE, R.; SPANO, M.; COHEN, L. Acupuncture for xerostomia in patients with cancer: an update. *Med. Acupunct.*, v. 27, p. 158-167, 2015.

GHEZZI, M.; SHIP, J A. Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. *J Dent Res.*, v. 82, p. 844 – 848, 2003.

GIATROMANOLAKI, A.; SIVRIDIS, E.; MALTEZOS, E.; KOUKOURAKIS, M I. Down-regulation of intestinal-type alkaline phosphatase in the tumor vasculature and stroma provides a strong basis for explaining amifostine selectivity. *Semin Oncol.*, v. 29 (supl. 19), p. 14 - 21, 2002.

GREENSPAN, D.; DANIELS, T E. Effectiveness of pilocarpine in post-radiation xerostomia. *Cancer*, v. 59, p. 1123-1125, 1987.

GUPTA S. C.; SINGLA, A.; SINGH, M.; THALIATH, B. P.; JAISWAL, G. Effects of radiotherapy on parotid salivary sialochemistry in head and neck cancer patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*, v. 61, p. 286 - 290, 2009.

HAHNEL, S.; SCHWARZ, S.; ZEMAN, F.; SCHÄFER, L.; BEHR, M. Prevalence of xerostomia and hyposalivation and their association with quality of life in elderly patients in dependence on dental status and prosthetic rehabilitation: a pilot study. *J Dent.*, v. 42, p. 664 - 670, 2014.

HAMLAR, D D.; SCHULLER, D E.; GAHBAUER, R A.; BUERKI, R A.; STAUBUS, A E.; HALL, J.; ALTMAN, J. S.; ELZINGA, D. J.; MARTIN, M R. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope*, v. 106, p. 972- 976, 1996.

HAN, P.; SUAREZ-DURALL. P.; ROSEANN, M. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J. Prost. Res.*, v. 59, p. 6 – 19, 2015.

JEDEL, E. Acupuncture in xerostomia: a systematic review. *J Oral Rehab.*, v. 32, p. 392 - 396, 2005.

JENSDOTTIR, T.; BUCHWALD, C.; NAUNTOFTE, B.; HANSEN, H S.; BARDOW, A. Saliva in relation to dental erosion before and after radiotherapy. *Acta Odontol. Scand.*, v. 71, p. 1008 - 1013, 2013.

JENSEN, D H.; OLIVERI, R S.; KÖLLE, S-F T.; FISCHER-NIELSEN, A.; SPECHT, L.; BARDOW, A.; BUCHWALD, C. Mesenchymal stem cell therapy for salivary gland dysfunction and xerostomia: a systematic review of preclinical studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, v. 117, p. 335 - 342, 2014. Doi: 10.1016/j.oooo.2013.11.496.

JHA, N.; HARRIS, J.; SEIKALY, H.; JACOBS, J R.; MCEWAN, A J.; ROBBINS, K T.; GRECULA, J.; SHARMA, A K.; ANG, K K. A phase II study of submandibular gland transfer prior to radiation for prevention of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer (RTOG 0244). *Int J Rad Oncol Biol Phys.*, v. 84, p. 437- 442, 2012.

JHA, N.; HARRIS, J.; WILLIAMS, D.; SULTANEM, K.; HIER, M.; GHOSH, S.; BLACK, M.; BUTLER, J.; SUTHERLAND, D.; KERR, P.; BARNABY, P. Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia. *Head Neck*, v. 31, p. 234 - 243, 2009.

JHA, N.; SEIKALY, H.; HARRIS, J.; WILLIAMS, D.; LIU, R.; MCGAW, T.; HOFMANN, H.; ROBINSON, D.; HANSON, J.; BARNABY, P. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol.*, v. 66, p. 283 - 299, 2003.

JHA, N.; SEIKALY, H.; MCGAW, T.; COULTER, L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 46, p. 7 -11, 2000.

JOHNSTONE, P. A. S. Acupuncture as cancer symptom therapy: what a difference a decade makes. *J Acupunct Meridian Stud*, v. 4, p. 209 - 213, 2011.

KAKOELI, S.; HAGHDOOST, A A.; RAD, M.; MOHAMMADALIZADEH, S.; POURDAMGHAN, N.; NAKHAEI, M.; BAHADOR, M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med.*, v. 15, p. 214 - 218, 2012.

KALUŻNY, J.; WIERZBICKA, M.; NOGALA, H.; MILECKI, P.; KOPEC, T. Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment - evidence based up to 2013. *Otolaryngol. Polska*, v. 68, p. 1-14, 2014.

KAPLAN, I.; ZUK-PAZ, L.; WOLFF, A. Association between salivary flow rates, oral symptoms, and oral mucosal status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 106, p. 235- 241, 2008.

KHALILI, S; LIU, Y.; KORNETE, M.; ROESCHER, N.; KODAMA, S.; PETERSON, A.; PICCIRILLO, C A.; TRAN S D. Mesenchymal stromal cells improve salivary function and reduce lymphocytic infiltrates in mice with Sjögren's-like disease. *PLoS One.*, v. 7, p.;7: e38615, 2012. Doi: 10.1371/journal.pone.0038615.

KOJIMA, T.; KANEMARU, S-I.; HIRANO, S.; TATEYA, I.; OHNO, S.; NAKAMURA, T.; ITO, J. Regeneration of radiation damaged salivary glands with adipose-derived stromal cells. *Laryngoscope*, v. 121:p. 1864-1869, 2011.

KONINGS, A. W.; COPPES, R P.; VISSINK, A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 62, p. 1187-1194, 2005.

KREISLER, M.; CHRISTOFFERS, A.B.; WILLERSHAUSEN, B.; D'HOEDT, B. Low-level 809 nm GaAlAs laser irradiation increases the proliferation rate of human laryngeal carcinoma cells in vitro. *Lasers Med. Sci.*, v. 18, p. 100 - 103, 2003.

LI, Z.; ZHAO, D.; GONG, B.; XU, Y.; SUN, H.; YANG, B.; ZHAO, X. Decreased saliva secretion and down-regulation of AQP5 in submandibular gland in irradiated rats. *Radiat Res.*, v. 165, p. 678 - 687, 2006.

LIM, J-Y.; YI, T.; CHOI, J-S.; JANG, Y H.; LEE, S.; KIM, H J.; SONG, S U.; KIM Y. M. Intraglandular transplantation of bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells for amelioration of post-irradiation salivary gland damage. *Oral Oncol.*, v. 49, p. 136-143, 2013.

LIN, C-Y.; CHANG, F-H.; CHEN, C-Y.; HUANG, C Y.; HU, F C.; HUANG, W K.; JU S S.; CHEN, M H. Cell therapy for salivary gland regeneration. *J Dent Res.*, v. 90, p. 341-346, 2011.

LIU, B.; DION, M R.; JURASIC, M. M.; GIBSON, G.; JONES, J. A. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, v. 114, p. 52-60, 2012.

LONCAR, B.; STIPETIC, M.M.; BARICEVIC, M.; RISOVIC, D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed. Laser Surg.*, v. 29, p. 171–175, 2011.

LÓPEZ-JORNET, M.P.; GARCÍA-TERESA, G.; VINAS, M.; VINUESA, T. Clinical and antimicrobial evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: a randomized, double-blind, crossover study. *J Dent*, v. 39, p. 757 - 763, 2011.

LOVELACE, T L.; FOX, N F.; SOOD, A J.; NGUYEN, S A.; DAY, T. A. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, v.117, p. 595-607, 2014.

MECA, L B.; SOUZA, F R N.; TANIMOTO, H M.; CASTRO, A. L.; GAETTI-JARDIM JR, E. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci.*, v. 17 (special issue), p. 5-12, 2009.

MENG, Z.; GARCIA, M. K.; HU, C.; CHIANG, J.; CHAMBERS, M.; ROSENTHAL, D. I.; PENG, H.; ZHANG, Y.; ZHAO, Q.; ZHAO, G.; LIU, L.; SPELMAN, A.; PALMER, J. L.; WEI, Q.; COHEN, L. Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, v. 6, p. 3337 - 3344, 2012a. Doi: 10.1002/cncr.26550.

MENG, Z.; GARCIA, M. K.; HUC, C.; CHIANG, J.; CHAMBERS, M.; ROSENTHAL, D. I.; PENG, H.; WU, C.; ZHAO, G.; ZHAO, G.; LIU, L.; SPELMAN, A.; PALMER, J L.; WEI, Q.; COHEN, L. Sham-controlled, randomised, feasibility trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur. J Cancer*, v. 48, p. 1692 - 1699, 2012b.

MESSMER, M-B.; THOMSEN, A.; KIRSTE, S.; BECKER, G.; MOMM, F. Xerostomia after radiotherapy in the head & neck area: long-term observations. *Radiother Oncol.*, v. 98, p. 48–50, 2011.

MONTEIRO, J. S.; PINHEIRO, A.N.; DE OLIVEIRA, S.C.; Aciole, G T.; Sousa, J A.; Canguss, M C.; Dos Santos, J N. Influence of laser phototherapy (660 nm) on the outcome of oral chemical carcinogenesis on the hamster cheek pouch model: histological study. *Photomed. Laser Surg.*, v. 29, p. 741-745, 2011.

MÜNTER, M W.; HOFFNER, S.; HOF, H.; HERFARTH, K K.; HABERKORN, U.; RUDAT, V.; HUBER, P.; DEBUS, J.; KARGER, C P. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: Comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without amifostine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 67, p. 651 - 659, 2007.

OTON-LEITE, A F.; ELIAS, L S A.; MORAIS, M O.; PINEZI, J. C. D.; LELES, C R.; SILVA, M A G S.; MENDONÇA, E F. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist.*, v. 33, p. 294-300, 2013.

PATERSON, C.; CALDWELL, B.; PORTEOUS, S.; MCLEAN, A.; MESSOW, C. M.; THOMSON, M. Radiotherapy-induced xerostomia, pre-clinical promise of LMS-611. *Support Care Cancer*, 2015. Doi 10.1007/s00520-015-2823-5.

PAVLIC V. The effects of low-level laser therapy on xerostomia (mouth dryness). *Med Pregl.*, v. 65, p. 247 - 250, 2012.

PERCIVAL, R S.; CHALLACOMBE, S J.; MARSH, P D. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res.*, v. 73, p. 1416 - 1420, 1994.

PINHEIRO, A.L.; CARNEIRO, N.S.; VIEIRA, A.L.; BRUGNERA JR, A.; ZANIN, F A.; BARROS, R A.; SILVA, P S. Effects of low-level laser therapy on malignant cells: in vitro study. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, v. 20, p. 23 - 26, 2002.

PINNA, R.; CAMPUS, G.; CUMBO, E.; MURA, I.; MILIA, E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag.*, v. 11, p. 171–188, 2015.

PORTER, S R.; SCULLY, C.; HEGARTY, A M. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 97, p. 28 -46, 2004.

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.*; v. 70, p. 261- 270, 2004.

RADFAR, L.; SIROIS, D A. Structural and functional injury in minipig salivary glands following fractionated exposure to 70 Gy of ionizing radiation: an animal model for human radiation-induced salivary gland injury. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 96, p. 267 – 274, 2003.

RANDALL, K.; STEVENS, J.; YEPES, J. F.; RANDALL, M E.; KUDRIMOTI, M.; FEDDOCK, J.; XI, J.; KRYSCIO, R. J.; MILLER, C. Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, v. 115, p. 772 - 779, 2013.

RIEKE, J W.; HAFERMANN, M D.; JOHNSON, J T.; LEVEQUE, F G.; IWAMOTO, R.; STEIGER, B W.; MUSCOPLAT, C.; GALLAGHER, S C. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 31, p. 661-669, 1995.

RODRÍGUEZ-CABALLERO, A.; TORRES-LAGARES, D.; ROBLES-GARCÍA, M.; PACHÓN-IBÁÑEZ, J.; GONZÁLEZ-PADILLA, D.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, J. L. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 41, p. 225 - 238, 2012.

ROESINK, J M.; SCHIPPER, M.; BUSSCHERS, W.; RAAIJMAKERS, C P.; TERHAARD, C H. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: implications for future trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 63, p. 1006 -1009, 2005.

SALEH, J.; FIGUEIREDO M A Z.; CHERUBINI, K.; BRAGA-FILHO, A.; SALUM, F G. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed. Laser Surg.*, v. 32, p. 546-552, 2014.

SALEH, J.; FIGUEIREDO, M A Z.; CHERUBINI, K.; SALUM, F G. Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol.*, v. 60, p. 242- 255, 2015.

SASSE, A D.; OLIVEIRA, D E.; CLARK, L G.; SASSE, E C.; CLARK, O A. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 64, p. 784 - 791, 2006.

SHETTY, S. R.; BHOWMICK, S.; CASTELINO, R.; BABU, S. Drug induced xerostomia in elderly individuals: an institutional study. *Contemp Clin Dent.*, v. 3, p. 173 - 175, 2012.

SHIBOSKI, C H.; HODGSON, T A.; SHIP, J A.; SCHIODT, M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v, 103 (suppl 1):S66.e1-S66.e19, 2007.

SIMCOCK, R.; FALLOWFIELD, L.; MONSON, K.; SOLIS-TRAPALA, I.; PARLOUR, L.; LANGRIDGE, C.; JENKINS, V.; ARIX STEERING COMMITTEE. ARIX: A randomized

trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol.*, v. 24, p. 776 - 783, 2013.

SIMÕES, A.; DE CAMPOS, L.; DE SOUZA, D.N.; DE MATOS, J.A.; FREITAS, P.M.; NICOLAU, J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation- induced xerostomia. *Photomed. Laser Surg.*, v. 28, p. 357 - 363, 2010.

SIMÕES, A.; NICOLAU, J.; DE SOUZA, D.N.; FERREIRA, L S.; DE PAULA, E C; APEL, C.; GUTKNECHT, N. ffect of defocused infrared diode laser on salivary flow rate and some salivary parameters of rats. *Clin. Oral Investig.*, v. 12, p. 25 - 30, 2008.

SKRINJAR, I.; BORAS, V V.; BAKALE, I.; ROGULJ, A A.; BRAILO, V.; JURAS, D V.; ALAJBEG, I.; VRDOLJAK, D V. Comparison between three different saliva substitutes in patients with hyposalivation. *Clin Oral Invest.*, v. 19, p. 753 - 757, 2015.

SMITH, C H.; BOLAND, B.; DAUREEAWOO, Y.; DONALDSON, E.; SMALL, K.; TUOMAINEN, J. Effect of aging on stimulated salivary flow in adults. *J Am Geriatr Soc.*, v. 61, p. 805 - 808, 2013

SMITH, M E.; BAUER-WU, S. Traditional Chinese medicine for cancer-related symptoms. *Semin. Oncol Nurs.*, v. 28, p. 64-74, 2012.

SOOD, A J.; FOX, N. F.; O'CONNELL, B. P.; LOVELACE, T. L.; NGUYEN, S. A.; SHARMA, A K.; HORNIG, J. D.; DAY, T. A. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.*, v. 50, p. 77 – 83, 2014.

SPETCH, L. Oral complications in the head and neck irradiated patient. Introduction and scope of the problem. *Supp. Care Dent.*, v. 10, p. 36-40, 2002.

SREEBNY, L. M.; VALDINI, A.; BROOK, S. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surc Oral Med Oral Pathol.*, v. 66, 451- 458, 1988.

TARIQ, A.; JAMSHAD, M.; MAJEED, I. Xerostomia: post radiation management strategies. *Int J Pharm Res & Allied Sci.*, v. 4, p. 35-47, 2015.

TEYMOORTASH, A.; MÜLLER, F.; JURICKO, J.; BIEKER, M.; MANDIC, R.; LIBRIZZI D, et al. Botulinum toxin prevents radiotherapy-induced salivary gland damage. *Oral Oncol.*, v. 45, p. 737 - 739, 2009.

TRIBIUS, S.; SOMMER, J.; PROSCH, C.; BAJROVIC, A.; MUENSCHER, A.; BLESSMANN, M.; KRUELL, A.; PETERSEN, C.; TODOROVIC, M.; TENNSTEDT, P. Xerostomia after radiotherapy. What matters—mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlenther Onkol.*, v. 189, p. 216 - 222, 2013.

TSCHOPPE, P.; WOLGIN, M.; PISCHON, N.; KIELBASSA, A M. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quint. Int.*, v. 41, p. 321-333, 2010.

TYLEND, C A.; SHIP, J A.; FOX, P C.; BAUM, B J. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res*, v. 67, p. 1225 - 1228, 1988.

VEERASARN, V.; PHROMRATANAPONGSE, P.; SUNTORNPONG, N.; LORVIDHAYA, V.; SUKTHOMYA, V.; CHITAPANARUX, I.; TESAVIBUL, C.; SWANGSILPA, T.; KHORPRASERT, C.; SHOTELERSUK, K.; KONGTHANARAT, Y.; PANICHEVALUK, A.; CHIEWVIT, S.; PUSUWAN, P.; AEKMAHACHAI, M.; RATCHADARA, S.; SIRILIPOCHE, S.; SAENGSUDA, Y. Effect of amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function. *J Med Assoc Thai*, v.89, p. 2056 - 2060, 2006.

VISSINK, A.; KONINGS, A W.; LIGEON, E E.; GRAVENMADE, E J. Irradiation-induced changes in secretion and composition of rat saliva. *J Biol Buccale.*, v. 18, p. 3-8, 1990.

WANG, Z E.; YAN, C.; ZHANG, Z-Y.; ZHANG, C-P.; HU, H-S.; TU, W-Y.; KIRWAN, J.; MENDENHALL, W. M. Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head & Neck*, v. 10, p. 1467-173, 2014. Doi 10.1002/hed.23488.

WONG, R K W.; JONES, G W.; SAGAR, S. M.; BABJAK, A-F.; WHELAN, T. A phase i-ii study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, v. 57, p. 472 - 480, 2003

WU, H.; WONG, K.; WANG, D. Relief of radiation-induced xerostomia with acupuncture treatment: a case presentation. *Amer. Acad Phys Med Rehab.*, v. 3, p. 85-87, 2011.

XU, J.; WANG, D.; LIU, D.; FAN, Z.; ZHANG H.; LIU, O.; DING, G.; GAO, R.; ZHANG, C.; DING, Y.; BROMBERG, J S.; CHEN, W.; SUN, L.; WANG S. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren's syndrome. *Blood.*, v. 120, p. 3142 - 3151, 2012.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Elerson Gaetti Jardim Júnior

Faculdade de Odontologia de Araçatuba

16015-050 - Araçatuba SP, Brasil

egaettij@foa.unesp.br