



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O TRATAMENTO ONCOLÓGICO E A SUA RELAÇÃO COM A XEROSTOMIA

Trabalho submetido por
Ana Marta Ferreira de Matos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**O TRATAMENTO ONCOLÓGICO E A SUA RELAÇÃO COM A
XEROSTOMIA**

Trabalho submetido por
Ana Marta Ferreira de Matos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Doutor Vitor José Glaziou Tavares

Outubro de 2014

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Vitor Tavares, o meu agradecimento pela sua disponibilidade, ajuda, apoio e paciência durante a realização deste trabalho e do poster. Agradeço tudo o que fez por mim.

Aos meus pais por serem o meu pilar, por me apoiarem, por acreditarem em mim, por todo o carinho demonstrado e por estarem dispostos a acompanhar-me em todas as minhas ideias. Devo a vocês tudo aquilo que sou.

Ao meu irmão Hugo, à minha avó Leonilde, à minha tia João, à Michelle, ao Nuno, à Marisa e à minha restante família pela constante preocupação, por todo o apoio e pelo incentivo que sempre fizeram questão de oferecer.

Aos meus colegas e amigos de faculdade, Susana, Juliana, Cláudia, Diana, Joana Paíño, Andreia Araújo, Joana Castanho, Inês David, Kiki, Carolina Oliveira, Inês Caetano Santos por toda a amizade durante estes anos, por todos os momentos que passámos em conjunto e que nunca serão esquecidos.

À Leonor, à Joana Romão, à Alice, à Joana Rocha, ao Gonçalo, ao Eduardo por me acompanharem e por aturarem sempre todas as minhas preocupações. São uns amigos muito especiais.

À Associação de Estudantes do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, da qual fiz parte durante todos estes anos, por todos os ensinamentos, por todas as ferramentas que me ofereceu a nível profissional, por apelar ao meu sentido de responsabilidade e por todas as amizades que me ofereceu.

RESUMO

A xerostomia é definida como uma sensação de boca seca, que pode ou não estar acompanhada de uma disfunção salivar. Nos últimos anos, tem sido discutida a sua etiologia como um resultado dos tratamentos oncológicos não cirúrgicos geralmente empregues nos casos de carcinomas das células escamosas da cabeça e do pescoço, nomeadamente radioterapia e quimioterapia. Ambas as terapias antitumorais têm sido associadas a um decréscimo do fluxo salivar.

A presente revisão bibliográfica tem como principal objetivo reunir todos os conhecimentos básicos acerca da xerostomia como uma complicação da radioterapia da cabeça e do pescoço e da quimioterapia.

A saliva é um componente fundamental para a homeostase da saúde oral, e uma vez comprometida, podem surgir inúmeras complicações orais ou até mesmo da saúde geral. Desta forma, a xerostomia passa a ter um papel preponderante na vida dos doentes oncológicos, constituindo um novo problema para além da doença maligna.

Ao longo da presente revisão são abordados os princípios básicos da radio e da quimioterapia e a relação destas com a xerostomia, os mecanismos subjacentes, o diagnóstico da patologia, bem como medidas de prevenção e de tratamento empregues e em investigação na atualidade. Este conhecimento permitirá aos Médicos Dentistas atuar de forma eficaz no acompanhamento odontológico dos doentes oncológicos com patologia da cabeça e do pescoço, procurando sempre manter a saúde oral e melhorar a qualidade de vida.

Palavras-chave: radioterapia, quimioterapia, xerostomia, prevenção e tratamento.

ABSTRACT

Xerostomia is defined as the feeling of dry mouth, which may or may not be accompanied by a salivary dysfunction. Nowadays, there has been discussed the etiology as a result of non-surgical cancer treatment generally employed in cases of squamous cell carcinomas of the head and neck, namely radiotherapy and chemotherapy. Both antitumoral therapies have been associated with a decrease in salivary flow.

This literature review aims to bring together all the basic knowledge about xerostomia as a complication of radiotherapy of the head and neck and chemotherapy.

Saliva is an essential component for the homeostasis of the oral health, and once compromised, numerous oral or even overall health complications can arise. Thus, xerostomia is given a major role in the lives of cancer patients, creating a new problem beyond the malignancy.

Throughout this review are discussed the basic principles of radio and chemotherapy and their relation to xerostomia, the underlying mechanisms, diagnosis of the pathology as well as prevention and treatment employed and in research today. This knowledge will allow dentists to act effectively in the dental treatment of cancer patients with pathology of the head and neck patients, always trying to maintain oral health and improve quality of life.

Key words: radiotherapy, chemotherapy, xerostomia, prevention and treatment

ÍNDICE GERAL

I. Introdução	11
II. Desenvolvimento	13
1. CANCRO DA CABEÇA E DO PESCOÇO	13
1.1 Epidemiologia e Factores de Risco	13
1.2 O papel do médico dentista	14
1.3 Princípios da terapêutica dos tumores malignos primários da cabeça e do pescoço	15
2. ANATOMOFISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	19
2.1 Histologia das glândulas salivares.....	20
2.2 Secreção salivar.....	22
2.3 Formação de saliva.....	24
2.4 Regulação da secreção salivar.....	25
2.5 Funções da Saliva.....	27
3. XEROSTOMIA	31
3.1 Definição	31
3.2 Etiologia	31
3.3 Xerostomia induzida pela Radioterapia	33
3.4 Xerostomia induzida pela Quimioterapia.....	58
3.5 Xerostomia na Quimioradioterapia	63
3.6 Impacto na saúde oral e qualidade de vida.....	65
3.7 Diagnóstico.....	69
3.8 Prevenção	75
3.9 Tratamento	81
III. Conclusão	94
IV. Bibliografia	95
Anexos.	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Opções de tratamento gerais para cancros da cabeça e do pescoço de acordo com o desenvolvimento da doença.....	15
Figura 2 - Glândula parótida e glândula acessória	20
Figura 3 - Glândulas submandibulares e sublinguais	20
Figura 4 - Arranjo histológico das glândulas salivares	22
Figura 5 - Secreção primária e secundária da saliva.	25
Figura 6 - Inervação das células das glândulas salivares.....	27
Figura 7 - Mecanismo de ação da radiação ionizante sobre as células.....	35
Figura 8 - Comparação de distribuições de doses de RT num caso de um CCP.....	58
Figura 9 - Materiais necessários para os protocolos das medições sialométricas do fluxo salivar estimulado e não estimulado	73
Figura 10 - Aparelho de Carlson-Crittenden modificado.....	74
Figura 11 - Aparelho coletor de Wolff para a recolha de saliva das glândulas submandibulares e sublinguais	75
Figura 12 - Transferência cirúrgica da glândula submandibular.....	80
Figura 13 - Aparelho de neuroestimulação elétrica de primeira geração	86
Figura 14 - Neuroelectroestimulador salivar de segunda geração.....	87
Figura 15 - Dispositivo neuroelectroestimulador de terceira geração suportado por implante	88

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Funções dos efetores moleculares da saliva	30
Tabela 2 - Causas de xerostomia	33
Tabela 3 - Tipos de radioterapia	38
Tabela 4 - Possíveis locais das glândulas salivares afetados pela radioterapia	40
Tabela 5 - Variações observadas na sialometria e na sialobioquímica, bem como os valores médios de QoL, antes, durante e até um período de 6 meses após o término da RT	49
Tabela 6 - Complicações do tratamento de QT	61
Tabela 7 - Manifestações clínicas da xerostomia por hipossalivação	69
Tabela 8 - Classificação da taxa de fluxo de saliva total estimulada e não estimulada..	74
Tabela 9 - Estratégias de prevenção da xerostomia induzida por radiação	76

LISTA DE ABREVIATURAS

APQ1: aquaporina 1

APQ5: aquaporina 5

Ca²⁺: cálcio

CCP: Carcinomas/cancro da cabeça e do pescoço

Cl⁻: cloro

cm: centímetros

CRT: Radioterapia convencional

DNA: ácido desoxirribonucleico

FDA: Food and Drug Administration

Gy: gray

h: horas

IgA, IgG e Ig M: imunoglobulinas A, G e M

IGF-1: factor de crescimento insulina-*like*

IMPT: terapia de prótons de intensidade modulada

IMRT: Radioterapia de intensidade modulada

J/kg: joules por quilograma

K⁺: potássio

KeV: quilo elétrons-volt

KGF: fator de crescimento dos queratinócitos

l: litros

MeV: mega elétrons-volt

ml: mililitros

ml/min: mililitros por minuto

Na⁺: sódio

OH⁻: hidroxilos

PRP: proteínas ricas em prolina

QoL: qualidade de vida

QRT: Quimioradioterapia

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

SS: Síndrome de Sjögren

3D-CRT: Radioterapia conformacional a três dimensões

I. INTRODUÇÃO

O cancro da cabeça e do pescoço ocupa a sexta posição de cancro com maior incidência a nível mundial. Refere-se a tumores malignos que surgem a partir da mucosa do trato aerodigestivo superior e abrangem principalmente quatro áreas primárias: a cavidade nasal, a cavidade oral, a faringe e a laringe. Mais de 90% destes cancros dizem respeito a carcinomas das células escamosas (Deng, Sambrook & Logan, 2011; Genden et al., 2010; Locati, Lim, Patel & Pfister, 2009; Silveira et al., 2012; Vissink, Luijk, Langendijk & Coppes, 2014). De uma forma geral, o tratamento destes carcinomas é realizado de acordo com o desenvolvimento da doença: são tratados com uma única modalidade de radioterapia ou cirurgia em fases iniciais, e com múltiplas modalidades de cirurgia com radioterapia pós-operatória ou quimioradioterapia em casos mais avançados (Deng et al., 2011; Genden et al., 2009). Estas terapias têm como objetivo a cura do paciente, muitas vezes à custa do aparecimento de efeitos secundários indesejados.

A xerostomia, descrita como uma sensação subjetiva de boca seca, tem representado um dos efeitos colaterais orais mais condicionante da terapêutica antineoplásica e tem sido associada ao tratamento não-cirúrgico com radio e quimioterapia, baseada numa hipofunção salivar (Cotrim, Zheng & Baum, 2013; Elting et al., 2013; Jensen et al., 2010; Napenas, Brennan & Fox, 2009; Wilberg, Hjermstad, Ottensen & Herlofson, 2014). A ausência de saliva provoca um desequilíbrio na homeostase da cavidade oral pelo que surgem frequentemente cáries dentárias, candidíase oral, ulcerações traumáticas da mucosa, inflamação gengival, halitose, dificuldade na utilização de próteses dentárias, dificuldade na mastigação ou deglutição. Estes desequilíbrios acarretam consigo uma forte componente psicológica e são responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos doentes, podendo conduzir a uma interrupção do tratamento do cancro, condicionando a cura.

O médico dentista deve integrar a equipa multidisciplinar na terapêutica dos carcinomas da cabeça e do pescoço, porque ao ser responsável pelo acompanhamento odontológico destes doentes, é da sua responsabilidade a gestão da xerostomia, bem como das suas consequências orais, procurando sempre contribuir para a melhoria da

saúde oral e, conseqüentemente, da qualidade de vida (Deng et al., 2011; Junior et al., 2013; Plemons, Al-Hishimi, Marek & ADACSA, 2014).

A abordagem mais atrativa da xerostomia passa por evitar a sua ocorrência. Desta forma, a prevenção desempenha um papel preponderante nos pacientes com cancro da cabeça e do pescoço. Várias técnicas têm sido descritas como métodos preventivos: a administração de citoprotetores (nomeadamente a amifostina), a transferência cirúrgica de uma glândula submandibular e a adoção de novas técnicas de radioterapia preservadoras da parótida (nomeadamente a radioterapia de intensidade modulada) (Porter, Fedele & Habbab, 2010; Sasportas et al., 2013).

Quando a xerostomia se torna um problema de saúde oral, o seu tratamento consiste no alívio do sintoma através de estimulantes salivares e/ou substitutos salivares. Novos métodos de tratamento têm sido abordados para o futuro. Um acompanhamento regular pelo médico dentista com uma educação do paciente para a higiene oral é imprescindível nos pacientes xerostómicos de forma a recuperar a homeostase oral (Lovelace, Fox, Sood, Nguyen & Day, 2014; Mrávak-Stipetic, 2012; Plemons et al., 2014; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

Este trabalho assenta sobre duas vertentes, o tratamento antineoplásico e a xerostomia, procurando estabelecer a sua relação, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento de forma a informar os médicos dentistas para que possam atuar de forma eficaz e agir em tempo hábil no acompanhamento dos doentes oncológicos da cabeça e do pescoço.

II. DESENVOLVIMENTO

1. CANCRO DA CABEÇA E DO PESCOÇO

1.1 Epidemiologia e Factores de Risco

A importância da doença oncológica como causa de morbilidade e mortalidade está em crescimento, sendo reconhecido o seu impacto global (Silveira et al., 2012).

O cancro da cabeça e do pescoço (CCP) refere-se a tumores malignos que surgem a partir da mucosa do trato aerodigestivo superior e que encontram a sua localização primária na cavidade nasal, oral, faringe (naso, oro e hipofaringe) e laringe, podendo atingir inúmeras estruturas: lábios, língua, pavimento da boca, gengiva, glândulas salivares, orofaringe, nasofaringe, laringe, nariz e seios perinasais, ouvidos e tiróide. A grande maioria destes cancros (mais de 90%) correspondem a carcinomas de células escamosas (Deng et al., 2011; Freitas et al., 2011; Genden et al., 2010; Locati et al., 2009; McCaul, 2012; Nugent, Lusty, Ashcroft & Evans, 2008; Tribius & Bergelt, 2011). Os carcinomas escamosos da cabeça e do pescoço representam o sexto tumor maligno mais prevalente em todo o mundo, sendo responsáveis pelo aparecimento anual de 550 000 novos casos de cancro. Dos CCP, os mais comuns são os cancros da cavidade oral, com 5% dos tumores mundiais (390 000 novos casos), seguidos pelos da laringe com 2% (160 000 novos casos) (Silveira et al., 2012; Sood et al., 2014).

Em Portugal, a doença oncológica representa a segunda causa de morte, a seguir às doenças cardiovasculares, com uma taxa inferior à da restante União Europeia. No entanto, devido ao consumo elevado de álcool e tabaco, o risco de morte é superior. No nosso país, os CCP afetam preferencialmente os homens (rácio 2-5:1 dependendo da localização). Representam 4% das mortes no sexo masculino, sendo a quinta causa de morte por doença oncológica, enquanto nas mulheres representam 1%. Este tipo de tumores tem vindo a sofrer um acréscimo, o que significa que cada vez mais o médico dentista irá acompanhar estes doentes no seu consultório (Genden et al., 2010; Silveira et al., 2012).

Na maioria dos casos, os CCP podem ser evitados com o abandono ou a diminuição da exposição a fatores de risco, no qual o médico dentista pode ser interveniente. Os fatores de risco major compreendem o consumo de álcool e de tabaco (fumado - cigarro, charuto, cachimbo; não fumado - tabaco de mascar e rapé) que, embora sendo fatores de

risco separados, atuam sinergicamente. Outros fatores, passam pelos hábitos alimentares (mascar noz de areca), exposição ao papiloma vírus humano (HPV-16 e 18), exposição solar excessiva, idade, imunodeficiência e imunossupressão, infecções crônicas da cavidade oral por uma higiene oral fraca, e história pregressa de cancro (Junior et al., 2013; McCaul, 2012; Silveira et al., 2012; Tribius & Bergelt, 2011).

1.2 O papel do médico dentista

A terapêutica dos CCP requer um tratamento multidisciplinar, com uma equipa médica variada, o que permite às diferentes áreas aplicar as suas perspetivas próprias acerca do problema em mão. Esta abordagem multidisciplinar deve ser iniciada o mais cedo possível, de preferência antes de qualquer tratamento médico e continuar durante e após o término deste, com o objetivo de prevenir e solucionar qualquer problema colateral que possa surgir e oferecer hipóteses de reabilitação sempre que necessário. O tratamento do cancro está incompleto se apenas o cancro em si for tratado e se não forem oferecidas hipóteses de reabilitação ou abordados os problemas que possam advir durante a terapêutica (Freitas et al., 2011; Nugent et al., 2008; Tribius & Bergelt, 2011). O médico dentista tem um papel fundamental no diagnóstico do cancro oral, estando apto a detetar lesões potencialmente malignas antes de serem consultados quaisquer outros profissionais de saúde. Todos os pacientes que são submetidos a radioterapia (RT) da cabeça e do pescoço e grande parte dos pacientes submetidos a quimioterapia (QT) desenvolvem sequelas orais, por isso, o atendimento odontológico prévio, durante e após estas modalidades terapêuticas pode reduzir a incidência de efeitos colaterais e amenizar sintomatologias que podem até interromper a continuidade do tratamento, diminuindo a hipótese de cura. Pelo facto de o médico dentista generalista seguir o futuro atendimento odontológico destes pacientes, é importante que tenha uma compreensão básica acerca dos diferentes tratamentos envolvidos nas doenças malignas orais, dos seus respetivos resultados e possíveis efeitos colaterais orais (Deng et al., 2011; Freitas et al., 2011; Junior et al., 2013; McCaul, 2012).

Os efeitos adversos resultantes da radio e da quimioterapia, como a hipofunção das glândulas salivares, xerostomia, candidíase, mucosites, são da responsabilidade do médico dentista e cabe a este a sua gestão, melhorando a saúde e a qualidade de vida do doente. A dor oral subsequente a quadros de xerostomia, candidíases e mucosites deverá ser tratada, uma vez que pode ser a causa de o doente desistir e não querer prosseguir

com o tratamento oncológico. O médico dentista com um conhecimento básico acerca das diferentes terapias e das suas respetivas toxicidades, pode prever e gerir adequadamente e em tempo hábil estas complicações, de forma a manter a saúde oral dos indivíduos. Outras responsabilidades passam por restaurar a função mastigatória do paciente como por exemplo com a colocação de próteses após maxilectomia ou mandibulectomia (Deng et al., 2011; Junior et al., 2013).

1.3 Princípios da terapêutica dos tumores malignos primários da cabeça e do pescoço

O tratamento dos CCP tem como objetivo principal maximizar o controlo loco regional e a sobrevida, minimizando as alterações funcionais e estéticas que podem advir do tratamento em si (Locati et al., 2009). O objetivo tem sido sempre a cura do paciente, com a remoção do tumor primário e a prevenção do seu alastramento. Nos casos de doença incurável, o objetivo altera para a melhoria da qualidade de vida (QoL) até a morte do paciente - cuidados paliativos (Deng et al., 2011).

A cirurgia e a RT são ambos tratamentos potencialmente curativos enquanto que a QT é geralmente considerada uma terapia paliativa e de forma isolada não tem grande aplicação na terapia dos CCP (Junior et al., 2013; Locati et al., 2009).

De uma forma geral, estes cancros são tratados com uma única modalidade em fases iniciais e com múltiplas modalidades em casos mais avançados (figura 1) (Deng et al., 2011; Genden et al., 2010; Sood et al., 2014).

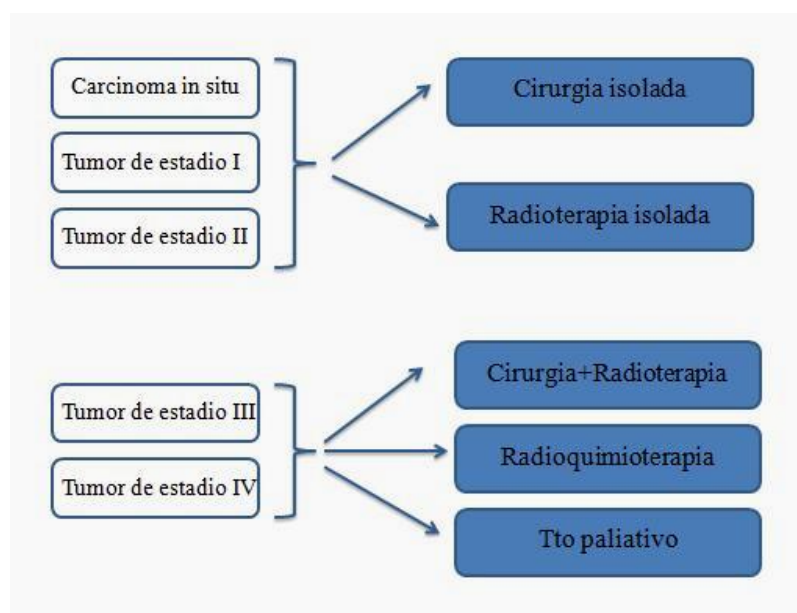


Figura 1 - Opções de tratamento gerais para cancros da cabeça e do pescoço de acordo com o desenvolvimento da doença (adaptado de Deng et al., 2011).

Doença precoce - estadio I ou II

Por norma estes pacientes são tratados unicamente com RT ou excisão cirúrgica, ambas com taxas de sucesso idênticas. A escolha do tratamento depende de fatores relacionados com a doença e com o paciente. Os primeiros compreendem a localização anatómica do tumor e o tipo de tumor, a sua extensão, os conhecimentos disponíveis e os efeitos colaterais que são esperados de acordo com a abordagem terapêutica selecionada. Os fatores relacionados com o paciente incluem a sua preferência, qualidade de vida, custo, conveniência e adesão à terapia (Deng et al., 2011; Genden et al., 2010; Locati et al., 2009; Sood et al., 2014).

a) Cirurgia isolada

A remoção cirúrgica das malignidades, excisão completa do tumor com margens cirúrgicas constituídas por tecido saudável, sempre desempenhou um papel dominante no tratamento dos CCP, por oferecer uma solução rápida e com morbilidade mínima (Deng et al., 2011; Genden et al., 2010). Isto porque apesar da RT ser igualmente eficaz nos tumores precoces, acarreta inúmeros efeitos colaterais que resultam em sequelas a longo prazo. Além disso, a cirurgia tem um menor tempo de tratamento (uma única intervenção) ao contrário da RT (6-7 semanas de terapia diária) (Genden et al., 2010; Locati et al., 2009).

Com a introdução da RT e da QT como os seus adjuvantes, a cirurgia de forma isolada já não representa a escolha ideal na maioria dos CCP devido aos seus resultados inferiores, sendo apenas preferida no tratamento de cancros precoces, quando não existe propagação de nódulos linfáticos (N0) nem evidência de metástases (M0) e em áreas de baixo risco de metástases (por exemplo, lábio inferior) (Deng et al., 2011).

A cirurgia é a primeira linha em tumores das glândulas salivares, dos seios perinasais e da cavidade nasal (Locati et al., 2009).

b) Radioterapia isolada

Esta modalidade é praticada quando o tumor maligno é inoperável ou quando o próprio paciente rejeita a opção cirúrgica. Pode também ser aplicada como terapia paliativa em casos mais avançados e terminais (Deng et al., 2011; Genden et al., 2010).

A irradiação do tumor é aplicada com o objetivo de eliminar as células malignas que se dividem rapidamente, ao induzir perturbações no seu DNA (ácido desoxirribonucleico),

porém muitas vezes à custa de células saudáveis, que são também afetadas durante o processo.

No que diz respeito à taxa de sobrevivência, a RT isolada mostrou ter taxas de sucesso semelhantes às da cirurgia isolada (até 5 anos) nos casos de cancro orais precoces (Deng et al., 2011).

A RT é geralmente escolhida em cancro da laringe e orofaringe, em fases iniciais, com o objetivo de preservar a fala e a deglutição. Esta terapêutica é também a primeira linha de escolha em cancro pequenos da nasofaringe, devido ao facto de estes tumores serem sensíveis à radiação e da sua localização dificultar a sua excisão cirúrgica (Locati et al., 2009).

Doença loco regional avançada - estadio III, IV M0

Infelizmente, no momento do diagnóstico, mais de metade dos doentes apresenta um quadro patológico avançado, o que implica um tratamento com múltiplas modalidades, devendo os seus efeitos colaterais ser cuidadosamente considerados (Dirix & Nuyts, 2010; Locati et al., 2009; Sood et al., 2014)

a) Cirurgia primária combinada com radioterapia pós-operatória

Constitui a modalidade mais comum no tratamento dos CCP. Esta terapia combinada tem revelado taxas de sucesso superiores à cirurgia isolada e é principalmente usada em CCP avançados, dado que não foram encontradas diferenças significativas nos estadios I e II, o que demonstra que a cirurgia isolada nos tumores precoces é suficiente (Deng et al., 2011). Com a ressecção cirúrgica locoregional dos tumores avançados, é aplicada RT adjuvante, pré ou pós-operatória (Genden et al., 2010; Locati et al., 2009).

A radiação pré-operatória é utilizada com o objetivo de reduzir a massa tumoral e facilitar a remoção do tumor. No entanto, por ser mais difícil remover cirurgicamente tecidos irradiados, pois tornam-se fibrosos e tendem a cicatrizar mais lentamente, para além de que levam a maiores complicações pós-operatórias, a maioria dos profissionais opta pela RT pós-operatória (Deng et al., 2011; Genden et al., 2010).

Fatores como margens micro ou macroscópicas cirúrgicas positivas com tumor residual após cirurgia, sinais de invasão perineural/linfática/vascular, tumores indiferenciados ou de alto-grau, ditam o uso de radiação no local primário. Contudo, o pescoço também é normalmente tratado, especialmente se existem nódulos linfáticos positivos com ou sem

disseminação extracapsular, para evitar potenciais metástases e recorrências (Deng et al., 2011; Locati et al., 2009).

Por vezes, existe a adição de QT concomitante à RT pós-operatória, o que tem mostrado melhorar o controlo locoregional em doenças com características patológicas em que é previsto um elevado risco de falha, em particular: margens de ressecção do tumor primário microscopicamente envolvidas, múltiplo envolvimento ganglionar e disseminação extracapsular do tumor para os gânglios do pescoço (Genden et al., 2010; Locati et al., 2009).

Nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, em adição à eliminação primária do tumor, temos que considerar uma reconstrução e reabilitação da região após a cirurgia apropriada com uma função e resultados estéticos adequados - um dos passos decisivos no caso de tumores avançados (Locati et al., 2009).

b) Quimioradioterapia

A quimioradioterapia (QRT) como primeira abordagem terapêutica é preferida em situações em que a cirurgia pode levar a uma morbilidade significativa, em que as opções disponíveis para a reabilitação pós-cirúrgica não são adequadas, e em casos em que a cirurgia se revelaria altamente mutilante (Deng et al., 2011; Dirix & Nuyts, 2010; Genden et al., 2010; Locati et al., 2009; Yang et al., 2013). Esta modalidade tem sido abordada sobretudo no tratamento de carcinomas da faringe e da laringe com a intenção de conseguir preservar os órgãos (tradicionalmente tratados com laringectomia total) sem comprometer a sobrevivência. A radiação é a espinha curativa por detrás deste tratamento. Em pacientes com tumores malignos avançados da cabeça e do pescoço, a QT concomitante com a RT, em vez de neoadjuvante (prévia à RT) ou de adjuvante (após RT), leva a um melhor controlo da doença (Locati et al., 2009; Yang et al., 2013). A QT consiste numa terapia sistémica que visa destruir as células malignas que se dividem rapidamente, a fim de controlar a disseminação de tumores e metástases. Embora geralmente não seja uma modalidade curativa isolada em tumores sólidos orais e da cabeça e do pescoço, apresenta várias vantagens teóricas e clínicas atraentes, como a entrega de doses ideais através da vascularização, a prevenção de metástases e a capacidade de avaliar a resposta do tumor, permitindo assim a toma de decisões em relação à preservação dos órgãos afetados (Deng et al., 2011; Locati et al., 2009).

O regime mais comum consiste em cisplatina a 100 mg/m² no dia 1, 22 e 43, ainda que outras variações, tais como baixas doses diárias e doses semanais intermédias de

cisplatina também tenham demonstrado benefícios (Deng et al., 2011; Locati et al., 2009).

Estudos demonstram que a adição da QT resulta numa melhoria do controlo loco-regional devido aos seus efeitos sinérgicos, porém com o custo de maior toxicidade quando comparada com a radioterapia isolada, salientando a importância de uma equipa multidisciplinar (Deng et al., 2011; Locati et al., 2009; McCaul, 2012).

No caso dos carcinomas da nasofaringe para além de ser utilizada QT concomitante é também aplicada a mesma de forma adjuvante (Locati et al., 2009).

Atualmente existem novas terapêuticas em desenvolvimento para o tratamento de cancro da cabeça e do pescoço e de outras malignidades como é o caso das terapias alvo, viroterapia, imunoterapia, terapia génica e vacinas do cancro (anexo 2) (Deng et al., 2011).

2. ANATOMOFISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A saliva é secretada para a cavidade oral através das glândulas salivares exócrinas que incluem dois tipos: major ou principais e minor ou acessórias (Zagalo et al., 2010). Cerca de 93% da saliva total mista é secretada pelas glândulas major e os restantes 7% pelas glândulas minor (Cuenca Sala & García, 2013; Lovelace et al., 2014). No entanto, apesar da pequena contribuição das glândulas minor, estas têm um papel importante na lubrificação das mucosas, pois secretam saliva continuamente (dia e noite), conferindo uma camada protetora de saliva rica em mucinas às superfícies orais e prevenindo a ocorrência da secura da boca (Ekström, Khosravani, Castagnola & Messana, 2012).

As glândulas major existem em pares e correspondem às glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais (figura 2 e 3) (Zagalo et al., 2010).

Cada glândula parótida pesa cerca de 25 g e o seu volume é 2,5 vezes o volume da submandibular e 8 vezes o volume da sublingual. Cerca de 20% da população possui uma glândula acessória junto ao ducto parotídeo (Ekström et al., 2012; Ortholan, Benezery & Bensadoun, 2010; Zagalo et al., 2010).

As glândulas minor ou acessórias correspondem a cerca de 500 a 700 pequenas glândulas localizadas logo abaixo do epitélio oral, que se encontram distribuídas por toda a mucosa bucal (à exceção da gengiva e do palato duro), pelos lábios e ao longo da mucosa do trato aerodigestivo superior presente da cavidade oral até à faringe e laringe.

Dividem-se em quatro grupos principais: as palatinas (no palato mole), as labiais, as jugais e as linguais. (Cuenca Sala & García, 2013; Falcão et al., 2013; Levine, 2011; Zagalo et al., 2010). Estas glândulas secretam o seu conteúdo através de pequenos ductos que atravessam o epitélio (Ekström et al., 2012).

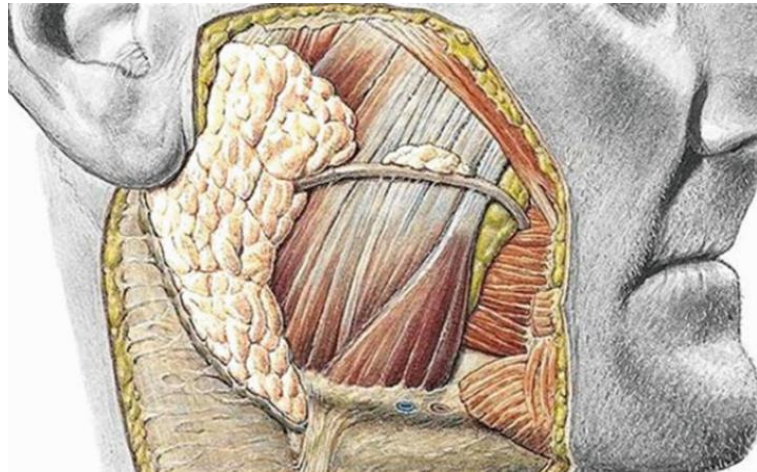


Figura 2 - Glândula parótida e glândula acessória (adaptado de Ekström et al., 2012).

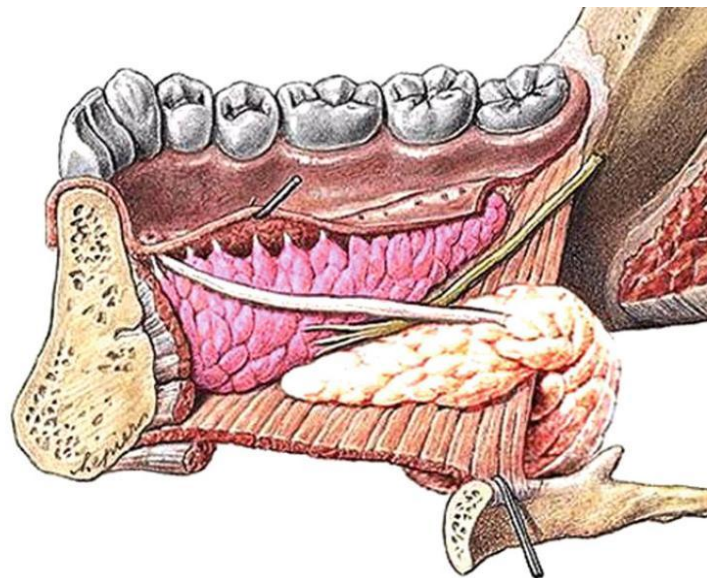


Figura 3 - Glândulas submandibulares e sublinguais. É de notar os pequenos ductos da glândula sublingual (adaptado de Ekström et al., 2012).

2.1 Histologia das glândulas salivares

As glândulas major estão divididas em lóbulos e cada lóbulo contém várias unidades secretoras compostas por ácinos e ductos (Miletich, 2010).

Os ácinos (unidades secretoras) correspondem a um conjunto de células secretoras que formam ilhas. Estão situados no final de cada ducto e podem ser de dois tipos: serosos ou mucosos (Zagalo et al., 2010). Os serosos contêm grânulos que armazenam proteínas e são responsáveis por uma secreção mais fluída, rica em água e enzimas. Os mucosos estão associados a uma secreção mais viscosa, rica em mucinas que estão armazenadas nos vacúolos (Ekström et al., 2012; Levine, 2011; Zagalo et al., 2010).

A saliva secretada nos ácinos passa pelos ductos (unidades excretoras) e, durante a sua passagem pelo sistema ductal, é modificada. Primeiro pelos ductos estriados, seguido dos intercalados e por último esvazia para o ducto principal excretor (Ekström et al., 2012). Cada glândula major contém o seu próprio ducto excretor para a secreção da saliva na cavidade oral: o ducto de Sténon da glândula parótida que abre ao nível dos segundos molares superiores de cada bochecha, e o ducto de Wharton da glândula submandibular que abre ao nível da papila sublingual, de cada lado do freio lingual. O ducto excretor da glândula sublingual corresponde ao ducto de Bartholin, no entanto, este secreta o seu conteúdo indiretamente através do ducto excretor da glândula submandibular ou diretamente através de pequenos ductos (Ekström et al., 2012; Levine, 2011; Zagalo et al., 2010).

As glândulas parótidas são constituídas exclusivamente por ácinos serosos e as glândulas submandibulares e sublinguais são classificadas como mistas (seromucosas) (Navazesh & Kumar, 2008; Sarapur & Shilpashree, 2012). Nas submandibulares predominam os serosos (10% células mucosas e 90% células serosas), enquanto que na sublingual predominam os mucosos (Ekström et al., 2012).

As glândulas salivares minor são classificadas como glândulas mucosas, aumentando o tipo mucoso conforme se dirigem para a região posterior da boca. No entanto, as glândulas linguais posteriores (glândulas de Von Ebner), que se localizam nas papilas foliadas e circunvaladas, bem como algumas situadas na região dos lábios, são do tipo seroso (Levine, 2011; Miletich, 2010).

As glândulas sublinguais juntamente com as minor são responsáveis por 80% da secreção mucosa total (Ekström et al., 2012).

A figura 4 representa o arranjo histológico das glândulas salivares (Levine, 2011).

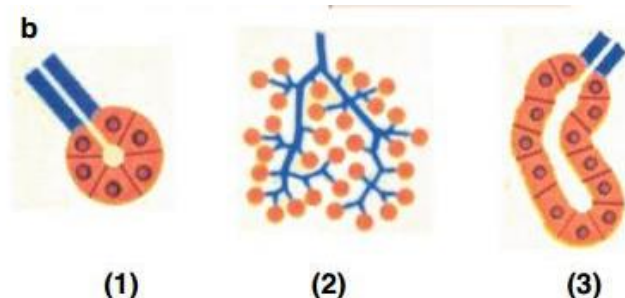


Figura 4 - Arranjo histológico das glândulas salivares: são compostas por células serosas em torno de um único ácino como nas glândulas minor serosas de Von Ebner (1), ou um grupo de ácinos que partilham um ducto coletor comum como nas glândulas major (2), ou ainda células mucosas em torno de um túbulo único como na maioria das glândulas minor (3) (imagem adaptada de Levine, 2011).

2.2 Secreção salivar

A saliva estéril que é secretada para a cavidade oral é denominada de saliva glandular, porém esta contacta com outras regiões orais graças aos movimentos da língua, dos lábios e dos músculos da mímica da face. Desta forma, a saliva mistura-se rapidamente com o fluido gengival ou crevicular, secreções nasais dos seios perinasais, da hipofaringe e da laringe, com restos alimentares, microorganismos e produtos resultantes do seu metabolismo, especialmente os localizados no dorso da língua, e com células epiteliais descamadas da mucosa oral. Este complexo de secreções multiglandulares misturado com diversos compostos denomina-se de saliva total e diz respeito a uma saliva mista, apesar de se utilizar frequentemente apenas o termo “saliva” (Cuenca Sala & García, 2013; Falcão et al., 2013; Navazesh & Kumar, 2008).

Em condições fisiológicas normais, o volume de saliva produzido por dia varia entre 0,5-0,7 l a 1,5 l em resposta à estimulação do sistema nervoso autónomo simpático e parassimpático, e o volume médio que existe na boca é de cerca de 1,1 ml (Cuenca Sala & García, 2013; Falcão et al., 2013; Lovelace et al., 2014; Navazesh & Kumar, 2008).

Sem estímulo externo, existe um fluxo normal contínuo de 0,25 a 0,35ml/min - saliva em repouso. Com a presença de um estímulo externo, como a mastigação ou o odor, o fluxo salivar na boca pode atingir 1,5ml/min. É importante saber que quase todo o volume salivar é produzido antes, durante e após as refeições, alcançando o seu pico durante a tarde e diminuindo consideravelmente durante o sono. Outros fatores que podem influenciar o fluxo salivar são: o estado de hidratação, o estado emocional, a idade, o sexo (maior no sexo masculino), o tamanho das glândulas, o tipo de ingestão, a

medicação e terapias a que os indivíduos tenham sido expostos (Cuenca Sala & García, 2013; Monasterios & Llabrés, 2014).

Não é só o volume salivar que se altera mas também o seu pH, que pode variar entre 6,8 e 7,8. A saliva estimulada apresenta um pH mais alcalino (7,4-7,8) do que a não estimulada (6,8-7,2). Isto deve-se a uma maior concentração do bicarbonato de sódio na saliva estimulada (Jensen et al., 2003; Levine, 2011). No entanto, existe uma grande variedade intra e inter individual quanto ao volume e pH salivar (Cuenca Sala & García, 2013; Mravak-Stipetic, 2012).

Podemos concluir que existem principalmente dois estados salivares: não estimulado e estimulado.

Um fluxo salivar não estimulado é um fluxo que não requer estímulos externos. Cerca de dois terços do volume total da saliva em repouso (60-65%) é produzido pelas glândulas submandibulares (Deasy et al., 2010; Jensen et al., 2003; Jensen et al. 2010; Kaluzny, Wierzbicka, Nogala, Milecki & Kopec, 2014). Cerca de 30% do volume salivar deve-se às parótidas, 60% às submandibulares, 5% às sublinguais e, por último, 5% às minor (Ekström et al., 2012). Esta saliva é mais viscosa e rica em mucinas. As mucinas atuam como lubrificantes da mucosa e têm impacto na sensação subjetiva de secura da boca por parte do indivíduo, pelo que este fenómeno pode explicar uma discrepância entre um fluxo parotídeo preservado e queixas contínuas de xerostomia (Kaluzny et al., 2014).

Um fluxo salivar estimulado é dependente de estímulos externos, como por exemplo, a mastigação, o olfato e a ingestão de alimentos. As glândulas parótidas (do tipo seroso) representam pelo mais de metade (60%) do seu volume. Esta secreção produz uma saliva rica em água e em enzimas, sendo muito mais rica em água do que uma saliva rica em mucinas (Deasy et al., 2010; Ekström et al., 2012; Jensen et al., 2010; Kaluzny et al., 2014; Navazesh & Kumar, 2008; Ortholan et al., 2010).

Tanto num estado como noutro, as glândulas sublinguais (mistas, mas maioritariamente do tipo mucoso) contribuem apenas com pequenas percentagens na produção salivar (Deasy et al., 2010; Jensen et al., 2003).

2.3 Formação de saliva

A secreção de água e proteínas é um processo ativo dependente de energia (adenosina trifosfato - ATP).

A formação de saliva ocorre em duas fases: a primeira, nas regiões secretoras permeáveis à água, os ácinos, formando-se uma saliva primária isotônica, com uma concentração iônica semelhante à do plasma; e a segunda nos ductos, onde a saliva primária sofre modificações resultando numa saliva hipotônica com uma concentração de sais abaixo do plasma (figura 5) (Jensen et al., 2003; Navazesh & Kumar, 2008).

Na primeira fase, ocorre a secreção da água e da maioria das proteínas. Uma grande quantidade de água é transportada do interstício (vasos sanguíneos) para o lúmen das células acinares através de proteínas da membrana, a aquaporina 1 (AQP 1) e 5 (AQP 5), em resposta a um aumento intraluminal de Na^+ e Cl^- (Levine, 2011). Um aumento intracelular de Ca^{2+} leva à abertura de canais basolaterais para o K^+ e canais apicais para o Cl^- . O K^+ abandona a célula para o interstício enquanto que o Cl^- entra no interior da célula e para o lúmen. Este aumento da concentração de cloro faz com que ocorra um movimento de sódio do interstício para o lúmen, e como resultado ocorre um movimento de água de acordo com o gradiente osmótico formado pelo NaCl (Ekström et al., 2012).

Na fase seguinte, a saliva formada nos ácinos sofre modificações no sistema ductal, onde a permeabilidade à água é bastante reduzida. O Na^+ e o Cl^- são reabsorvidos e não acompanham a água, razão pela qual estes iões estão em quantidades reduzidas na saliva. A secreção de K^+ e bicarbonato ocorre a menor velocidade que esta reabsorção. Assim, a saliva secretada para a cavidade oral é hipotônica (Ekström et al., 2012).

A secreção de proteínas pode ser de dois tipos: uma secreção vesicular, de forma direta assim que as proteínas são sintetizadas nas vesículas do Aparelho de Golgi, compreende uma secreção proteica contínua que não necessita de um estímulo externo mas que também pode ser influenciada por uma atividade nervosa, em que um estímulo intenso e prolongado leva à depleção dos grânulos; e uma secreção granular que é regulada, isto é, após um estímulo os grânulos (onde estavam armazenadas proteínas) secretam o seu conteúdo para o lúmen por exocitose (Ekström et al., 2012; Levine, 2011).

As imunoglobulinas são formadas pelas células plasmáticas das glândulas e são transportadas ao longo das células epiteliais dos ácinos e dos ductos para a saliva (Ekström et al., 2012).

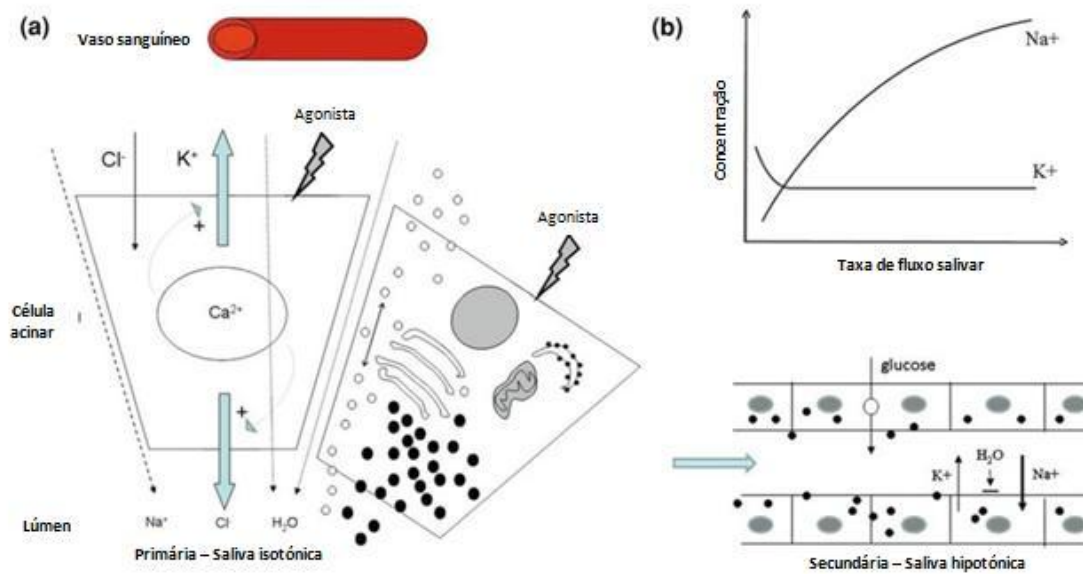


Figura 5 - Secreção primária (a) e secundária (b) da saliva (adaptado de Ekström et al., 2012).

2.4 Regulação da secreção salivar

A produção de saliva ocorre continuamente apesar do fluxo salivar variar durante o dia (ritmo circadiano). A regulação do volume e da qualidade da saliva é conseguida através da regulação das células salivares efetoras, que compreendem as células mioepiteliais, os ácinos e os ductos secretores, bem como através da regulação do diâmetro dos vasos sanguíneos das glândulas salivares (Ekström et al., 2012; Miletich, 2010).

A secreção dá-se através de um arco reflexo que é desencadeado por estímulos sensoriais. De acordo com o estímulo, a secreção salivar será diferente. Estímulos olfativos, gustativos e a mastigação, são estímulos capazes de estimular a salivação (Ekström et al., 2012; Miletich, 2010; Proctor & Carpenter, 2007). Os impulsos nervosos são transportados pelos nervos aferentes ao centro da salivação, e neste centro é produzida uma resposta para os nervos eferentes que atuam sobre os órgãos efetores (Ekström et al., 2012; Proctor & Carpenter, 2007). Esta regulação é realizada pelo Sistema Nervoso Autónomo, que é responsável pela regulação de funções viscerais e interações com o meio interno. Este, divide-se em dois: o sistema simpático (stress) e o parassimpático (homeostase e conservação das funções corporais). Ambos os sistemas estão envolvidos no controlo da produção salivar, atuando sinergicamente para o aumento da secreção (figura 6) (Cuenca Sala & García, 2013; Levine, 2011; Miletich, 2010; Proctor & Carpenter, 2007). Contudo, a estimulação destes dois sistemas difere nos efeitos sobre o volume de água e o conteúdo em proteínas da saliva secretada. A

estimulação parassimpática (mais ativa durante o dia, nomeadamente nos períodos das refeições), leva à produção de elevados volumes de saliva com baixo conteúdo de proteínas. Estas secreções aquosas são maioritariamente produzidas pelos ácinos serosos das glândulas parótidas e submandibulares sobre uma estimulação química do neurotransmissor acetilcolina. A estimulação do sistema nervoso simpático induz à libertação de noradrenalina, que resulta numa secreção de baixos volumes de saliva mas com um elevado conteúdo proteico. Esta saliva mais viscosa e rica em mucinas está associada às glândulas submandibulares e sublinguais e é uma secreção que ocorre em situações de exercício físico intenso, stress ou medo (Miletich, 2010).

A acetilcolina do sistema parassimpático, atua nos recetores muscarínicos das células das glândulas salivares (maioritariamente sobre o recetor M3 e uma porção sobre o recetor M1). Esta ligação, ativa o sistema da fosfolipase C, que dá origem ao diacilglicerol e ao inositol trifosfato (IP3). Este sistema provoca um aumento intracelular de Ca^{2+} , bem como abre os canais de Cl^- e de K^+ das membranas plasmáticas. Resulta numa secreção rica em água e eletrólitos, com maior volume e concentração baixa de proteínas e mucinas (Ekström et al., 2012; Proctor & Carpenter, 2007). A noradrenalina do sistema simpático, atua sobre os recetores α e β adrenérgicos. Quando ativa os recetores α -adrenérgicos, leva a um aumento do Ca^{2+} intracelular, tal como é descrito nos receptores muscarínicos, o que resulta numa secreção fluída. Nos recetores β -adrenérgicos (os de maior importância), ativa o sistema da adenilciclase que leva à produção do AMPc (adenosina monofosfato cíclico). Este, ativa a proteína quinase A e provoca a fosforilação de proteínas endógenas. Estas alterações provocam a exocitose das proteínas armazenadas nos grânulos das células acinares e uma secreção de proteínas salivares, resultando numa saliva com elevada viscosidade e com um conteúdo em proteínas e mucinas elevado (Ekström et al., 2012; Proctor & Carpenter, 2007).

No sistema nervoso parassimpático também foram descritos transmissores agonistas da acetilcolina que é o caso do polipéptido vasointestinal (VIP), cuja sinalização é realizada através do AMPc tal como no sistema da noradrenalina nos recetores β -adrenérgicos (Ekström et al., 2012; Proctor & Carpenter, 2007).

O sistema nervoso simpático e parassimpático também afetam a secreção salivar de uma forma indireta através da inervação dos vasos sanguíneos que fornecem as glândulas. A água, o maior componente da secreção salivar, é obtida através dos vasos sanguíneos, assim, qualquer efeito sobre a permeabilidade dos vasos sanguíneos vai ter repercussões

na produção salivar. O sistema nervoso simpático e parassimpático funcionam como antagonistas nesta inervação indireta: o parassimpático provoca vasodilatação e o volume de saliva secretada é elevado, o simpático provoca uma vasoconstrição e o volume salivar é menor (Miletich, 2010).

As células mioepiteliais envolvem os ácinos e os ductos. A contração destas células aumenta a pressão ductal, que é especialmente importante na condução de um fluxo salivar viscoso. Esta contração celular desempenha um papel de suporte para o parênquima subjacente, particularmente em taxas de fluxo salivar elevadas (Ekström et al., 2012; Miletich, 2010).

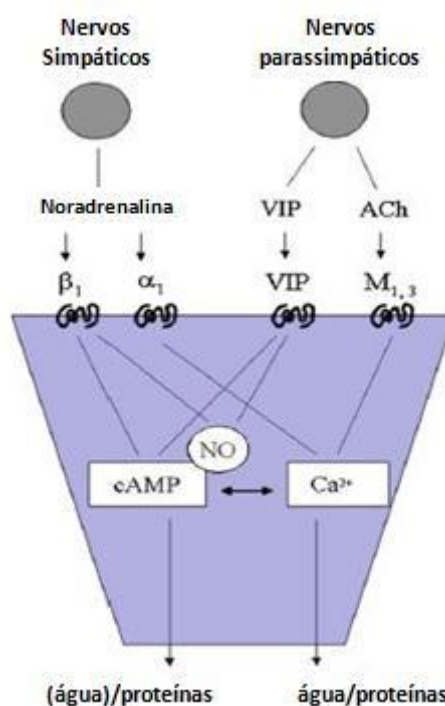


Figura 6 - Inervação das células das glândulas salivares (adaptado de Ekström et al., 2012).

2.5 Funções da Saliva

A saliva exerce inúmeras funções que visam a manutenção da integridade oral e sistêmica e é fundamental como primeira linha de defesa oral (tabela 1) (Falcão et al., 2013; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-Stipetic, 2012; Napenas et al., 2009). A saliva participa na digestão, na mastigação, na formação do bolo alimentar, na deglutição, na fala, no paladar, lubrifica e mantém a integridade da mucosa oral e tem funções protetoras que incluem a limpeza da cavidade oral. Protege os dentes da desmineralização causada por distúrbios físicos e microbianos através da sua capacidade

tampão (que regula o pH) e da sua capacidade remineralizante, e assegura uma atividade antimicrobiana e imunológica contra o aparecimento de infeções orais. A saliva também é bastante importante nos indivíduos portadores de próteses dentárias removíveis possibilitando uma retenção e conforto na sua utilização (Miletich, 2010; Monasterios & Llabrés, 2014; Mravak-Stipetic, 2012; Murphy & Gilbert, 2011; Napenas et al., 2009; Plemons et al., 2014).

2.5.1 Digestão

A saliva desempenha um papel fundamental na mastigação, formação do bolo alimentar e deglutição (Cuenca Sala & García, 2013; Ekström et al., 2012). Isto ocorre graças ao seu fluxo, aos movimentos dos músculos da língua, das bochechas, dos lábios e à própria mastigação. O bolo alimentar é lubrificado através da água e das mucinas (sobretudo as MG2) e das PRP (proteínas ricas em prolina). Desta forma, a saliva facilita a solubilização dos alimentos para a deglutição (Cuenca Sala & García, 2013). A degradação da comida ocorre maioritariamente pela ação da amilase salivar (degrada as moléculas de amido) e da lipase (degrada os lípidos), bem como glucosidases e proteases (degradam os hidratos de carbono e as proteínas) (Cuenca Sala & García, 2013; Ekström et al., 2012; Ortholan et al., 2010). A saliva também desempenha um papel importante no paladar, através do reconhecimento do sabor pelas papilas gustativas (Ekström et al., 2012; Miletich, 2010).

2.5.2 Protecção

a) Integridade da mucosa

Diversos mecanismos intervêm nesta função. A saliva, pela sua ação lubrificante, forma uma espécie de cobertura protetora sobre a mucosa que evita ações irritantes. Esta função é assegurada maioritariamente pelas mucinas, as chaperoninas de origem humana (Hsp70 e Hsp 25) e outras proteínas salivares e pela porção aquosa da saliva. Além disso, a saliva favorece a reparação tissular mediante uma lesão ou úlcera que é assegurada pelo fator de crescimento epidérmico, estaterrinas e histatinas. Contém também fatores de coagulação (VII, IX, X e XII) e fator precursor plasmático da tromboplastina, que aceleram o processo de coagulação e evitam a penetração de microrganismos (Cuenca Sala & García, 2013; Ekström et al., 2012; Levine, 2011).

b) Ação antimicrobiana

Corresponde a uma ação que é dirigida preferencialmente aos microrganismos transeuntes ou temporários, e em menor escala à microbiota autóntoma ou residente. Esta ação é assegurada por exemplo pelas imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), onde a imunoglobulina principal é a IgA que é produzida em grandes quantidades. Atua fixando os microrganismos à sua porção Fab, o que significa que estes não podem colonizar outras estruturas. As IgG e IgM também desempenham um papel antimicrobiano, no entanto são secretadas em menores quantidades (Cuenca Sala & García, 2013). Outros componentes salivares que contribuem para a atividade antimicrobiana são as glicoproteínas, lisozimas, lactoferrinas, peroxidases, cistatinas, mucinas, as histatinas e as proteínas ricas em prolinas (Falcão et al., 2013; Miletich, 2010).

2.5.3 Relação com o aparecimento de enfermidades infecciosas

a) Limpeza e eliminação de açúcares

A saliva promove a limpeza dos detritos alimentares e compostos bacterianos (Levine, 2011; McCaul, 2012; Miletich, 2010). A diluição dos açúcares em excesso pela saliva ocorre antes da deglutição passando posteriormente para o trato digestivo. Esta limpeza de substâncias hidrocarbonatadas da boca elimina um importante fator cariogénico pois leva ao desaparecimento de compostos fermentados (Cuenca Sala & García, 2013).

b) Capacidade tampão

Um pH salivar dentro dos limites normais tem uma importância fundamental: a diminuição do pH como consequência do metabolismo glucídico favorece a desmineralização do esmalte e o aparecimento de cáries, pelo contrário, a alcalinização do pH pode levar ao surgimento de sarro (Cuenca Sala & García, 2013; McCaul, 2012). A capacidade tampão da saliva é assegurada pelo bicarbonato, fosfato e outras proteínas (Ekström et al., 2012).

c) Capacidade remineralizadora e regulação do processo

As lesões de cárie podem ser remineralizadas, e a saliva, sobretudo a estimulada, está sobresaturada em cálcio e fosfatos em relação às hidroxiapatites, favorecendo a remineralização. Por sua vez, o crescimento excessivo destes sais é inibido por algumas proteínas salivares como as PRP, as estaterrinas, as histatinas e as cistatinas, que têm a capacidade de se unirem às hidroxiapatites.

A ação de algumas proteases bacterianas bem como da calicreína salivar alteram este processo de regulação e exercem uma ação proteolítica sobre as PRP e as histatinas, o que ajuda a manter um equilíbrio na remineralização. A falta de saliva leva um decréscimo destes sais, o que compromete a remineralização, surgindo cáries dentárias (Cuenca Sala & García, 2013; Ekström et al., 2012; Levine, 2011).

Função	Efeito	Moléculas Efetoras
Reparação Tecidual	Cicatrização da mucosa oral, gástrica e da orofaringe	Fator de crescimento epidermal (EGF)
Proteção	Lubrificação da boca, orofaringe e esófago Impermeabilização Lavagem Formação da película adquirida	Glicoproteínas Água
Tamponamento do pH	Manutenção do pH inadequado para a colonização dos microorganismos Neutralização dos ácidos proveniente do metabolismo bacteriano	Fosfato, bicarbonato e proteínas
Digestão	Formação do bolo alimentar Neutralização do conteúdo esofágico Digestão do amido, proteínas e lípidos	Mucinas e água Fosfato e bicarbonato Amilase, proteases e lipases
Gustação	Solubilização de moléculas Maturação dos botões gustativos	Água Gustina e zinco
Ação antimicrobiana	Barreira Anticorpos Antagonismo bacteriano Atividade antiviral Atividade antifúngica	Glicoproteínas IgA, IgM, IgG Lisozimas e lactoferrinas Sistemas das peroxidases, cistatinas, mucinas e imunoglobulinas Histatinas, cromogranina A e imunoglobulinas
Integridade dos dentes	Maturação do esmalte Proteção contra a desmineralização dentária Remineralização	Cálcio e fosfato Mucinas, fosfato e cálcio Proteínas ricas em prolina, estaterrinas, fosfato e cálcio
Sistema de defesa antioxidante	Evita a formação de radicais livres, elimina os existentes e repara os danos provocados por eles	Ácido úrico, albumina, alfa-tocoferol, betacaroteno, ascorbato e glutatona

Tabela 1- Funções dos efetores moleculares da saliva (adaptado de Falcão et al., 2013).

Quando o funcionamento salivar se encontra comprometido, as funções implicadas pela saliva deixam de ser desempenhadas e surgem diversos sinais e sintomas na cavidade oral que decrescem a qualidade de vida dos pacientes. Existe um risco aumentado de infeções orais, cáries dentárias, dor ardente, desconforto oral, dificuldades na mastigação, deglutição, um défice nutricional, entre outras situações. Como resultado, estes pacientes ficam restringidos nas suas atividades diárias, nas suas interações sociais e sofrem um desgaste psicológico (Bidhe, Miah, Harrington, Newbold & Nutting, 2009; Jensen et al., 2010; Kaluzny et al., 2014; Murphy & Gilbert, 2011; Porter et al., 2010).

3. XEROSTOMIA

3.1 Definição

A xerostomia é a sensação subjetiva de secura da boca, que pode ou não ser acompanhada de hipossalivação, uma diminuição objetiva do fluxo salivar. Apesar do sintoma mais comum da hipossalivação ser a xerostomia, estudos têm mostrado que a primeira não garante necessariamente a segunda. No entanto, pacientes que têm uma redução do fluxo salivar com um fluxo de 45 a 50% dos valores normais sentem xerostomia (Caccelli, Pereira & Rapoport, 2009; Cotrim et al., 2013; Murphy & Gilbert, 2011; Napenas et al., 2009).

A secura da boca na maioria dos casos é secundária a uma diminuição do fluxo salivar mas também pode ser o resultado de mudanças na qualidade da saliva (por exemplo a perda de uma proteína lubrificadora), enquanto a quantidade de saliva permanece inalterada (Cotrim et al., 2013; Mravak-Stipetić, 2012; Murphy & Gilbert, 2011).

A xerostomia é um sintoma desagradável que leva a um desconforto do paciente, afeta negativamente todas as funções orais e compromete a saúde oral. Resulta numa diminuição significativa da qualidade de vida e faz com que estes pacientes procurem frequentemente o médico dentista (Kaluzny et al., 2014; Mravak-Stipetić, 2012; Murphy & Gilbert, 2011).

3.2 Etiologia

A xerostomia apresenta uma etiologia bastante variada. É um sintoma que normalmente é secundário a uma alteração: síndrome de Sjögren, envelhecimento, diabetes,

hipertensão, infecção por vírus da imunodeficiência humana, condições sistêmicas reumáticas, razões iatrogénicas como medicação (agentes quimioterapêuticos, anti-hipertensores, medicamentos para a dor, agentes psiquiátricos) e RT. No entanto, a xerostomia é uma das complicações mais comuns do tratamento oncológico, em especial da cabeça e do pescoço (Cotrim et al., 2013; Kaluzny et al., 2014; Mravak-Stipetić, 2012; Napenas et al., 2009). Existem inúmeros fatores que podem contribuir para o aparecimento da xerostomia na população com CCP: os pacientes podem receber uma variedade de fármacos que causam hipossalivação, incluindo agentes quimioterápicos, analgésicos opioides e antidepressivos. Em adição, os níveis altos de catecolaminas, que são o resultado do stress do paciente durante todo este processo, podem causar xerostomia. Contudo, a principal etiologia da xerostomia neste grupo de pacientes é a RT da cabeça e do pescoço (Murphy & Gilbert, 2011).

A sua etiologia pode ser dividida em dois grupos principais: o primeiro diz respeito a uma xerostomia sem hipofunção salivar e o segundo ocorre devido a uma alteração da secreção salivar (tabela 2). O tratamento oncológico pertence ao segundo grupo em que a sensação de boca seca é acompanhada por uma diminuição do fluxo salivar secretado (Napenas et al., 2009).

Causas não salivares
Desidratação Alterações cognitivas Disfunções neurológicas Disfunção sensorial oral Estado psicológico (stress, ansiedade, depressão) Respiração oral Aplasia ou agenésia das glândulas salivares
Causas salivares (hipossalivação e/ou composição salivar alterada)
Doenças
Síndrome de Sjögren Doenças autoimunes (lúpus eritematoso, artrite reumatóide, escleroderma, cirrose biliar primária) Diabetes mellitus (tipo 1, 2 ou gestacional) Vírus da imunodeficiência humana (HIV) Sarcoidose Família do vírus do herpes (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr) Hepatite C Doenças renais avançadas Fibrose quística

Efeito colateral de tratamentos
Medicação
Anti-depressivos tricíclicos Antihipertensores Anti-colinérgicos Anti-psicóticos Diuréticos Benzodiazepinas Relaxantes musculares Analgésicos opióides e anti-inflamatórios não esteróides Anti-histamínicos
Radioterapia
Trauma das glândulas salivares (obstruções-sialolitíases; infecções-sialoadenites; estenose de conductos)
Tumores das glândulas salivares
Deficiências nutricionais ou distúrbios alimentares (anoxeria/bulímia)

Tabela 2 - Causas de xerostomia (adaptado de Napenas et al., 2009).

A prevalência da xerostomia como resultado da terapia do cancro é variável: é universal durante o tratamento dos CCP, com uma incidência de 90% em pacientes submetidos a CRT (RT convencional a duas dimensões) (Cotrim et al., 2013).

3.3 Xerostomia induzida pela Radioterapia

3.3.1 Princípios da Radioterapia

Como mencionado anteriormente, a RT assume um papel predominante no tratamento do CCP, por ser uma das opções mais eficientes no controlo local/regional do avanço do cancro e que mais contribui para as taxas de remissão do mesmo (Freitas et al., 2011; Yamada, 2009). Esta pode ser utilizada de forma isolada ou combinada com a QT ou a cirurgia. A RT é escolhida geralmente quando não é possível a ressecção cirúrgica do tumor e a sua combinação com outras terapêuticas depende de fatores relacionados com a doença maligna em si (Deng et al., 2011; Genden et al., 2011; White & Pharoah, 2013; Yamada, 2009).

Baseia-se na incidência de radiações ionizantes sobre os tecidos corporais com o objetivo de erradicar a massa tumoral e cadeias ganglionares adjacentes, impedindo a disseminação das células tumorais. As radiações ionizantes possuem energia suficiente capaz de ionizar átomos e moléculas dos tecidos e fluidos corporais. Têm uma

frequência superior à da luz visível e menor comprimento de onda, e transportam mais energia. A radiação eletromagnética, como os raios X (produzidos artificialmente) ou raios gama (emitidos naturalmente através da decomposição de radioisótopos), utilizada com maior frequência numa gama compreendida entre 60 KeV e 25 MeV (Küstner, 2005; Yamada, 2009).

A dose de radiação é expressa em Gray (Gy) que corresponde à quantidade de radiação ionizante absorvida por cada unidade de massa de tecido, equivalente a 1J/kg. Antigamente, a unidade de dose utilizada era expressa em rad, sendo que a unidade de padronização Gray equivale a 100rad (Freitas et al., 2011; Yamada, 2009).

O alvo principal da radiação é o DNA, mais sensível à radiação que outros componentes como o citoplasma, sendo, por isso, os danos causados pela radiação ionizante no DNA e na função mitótica o fundamento desta terapia (Küstner, 2005; Maurya & Devasagayam, 2011; Sharpe & Fenton, 2008).

Mecanismo de ação da radiação ionizante

O mecanismo de ação da radiação ionizante sobre as células nas quais esta atua ocorre de duas formas: **direta** e **indireta** (figura 7) (Maurya & Devasagayam, 2011; White & Pharoah, 2013). A radiação pode atuar **diretamente** sobre os diferentes componentes celulares, que incluem o DNA, as proteínas e os lípidos. Estas moléculas absorvem a energia da radiação ionizante e formam radicais livres instáveis, que correspondem a átomos ou moléculas que contêm um elétron desemparelhado. Os radicais livres têm uma vida curta, são extremamente instáveis e reativos e interagem com os tecidos vizinhos na procura de estabilidade podendo levar à desnaturação de grandes moléculas, que ficam sujeitas a alterações químicas e biológicas. Estas alterações nas estruturas moleculares podem não provocar efeitos evidentes na interação celular se conseguirem ser reparadas. Por outro lado podem provocar alterações químicas e biológicas profundas que se tornam irreparáveis e resultam numa incapacidade dos diferentes componentes em exercer as suas funções, o que pode interferir com a capacidade das células em se dividir corretamente através dos seus processos mitóticos. Cerca de 1/3 dos danos causados pela radiação advêm da sua atuação direta (Sharpe & Fenton, 2008; White & Pharoah, 2013).

Os danos **indiretos** devem-se à hidrólise das moléculas de água, que existem na própria célula bem como no espaço intercelular. A água é o componente predominante dos sistemas biológicos (cerca de 70%). Quando exposta à radiação ionizante, ocorre a sua

hidrólise que leva à formação de radicais livres como o OH^\cdot e H_2O^\cdot , que se acentua com a presença de oxigénio. Tal como nos danos diretos, estes radicais livres formados podem conduzir a danos irreparáveis, comprometendo o funcionamento celular normal. A presença do oxigénio acentua a formação dos radicais livres, com os radicais livres peróxidos, que constituem agentes oxidantes e são toxinas primárias produzidas pela radiação (Küstner, 2005; Sharpe & Fenton, 2008; White & Pharoah, 2013).

Os **danos causados ao DNA** através dos radicais livres formados direta ou indiretamente a partir da radiação, incluem: quebra de uma ou das duas cadeias de nucleótidos, formação de novas ligações cruzadas da molécula de DNA com outra molécula de DNA ou proteínas, alterações ou deleções de pares de bases e quebra das ligações de hidrogénio entre as cadeias de DNA.

A fragmentação do DNA, seja de uma das cadeias ou da dupla hélice, pode ser irreversível e a célula pode não ser capaz de reparar os danos, o que faz com que se torne incapaz de se dividir e produzir novas mitoses, resultando na morte da célula mãe e filha. A morte celular poderá ocorrer, num intervalo que varia de RT de minutos até anos após a RT, se a célula tiver intenção de se dividir. O fenómeno da morte celular - morte mitótica - é responsável por quase todos os efeitos que derivam da RT seja nos tecidos tumorais seja nos tecidos normais (Yamada, 2009; White & Pharoah, 2013).

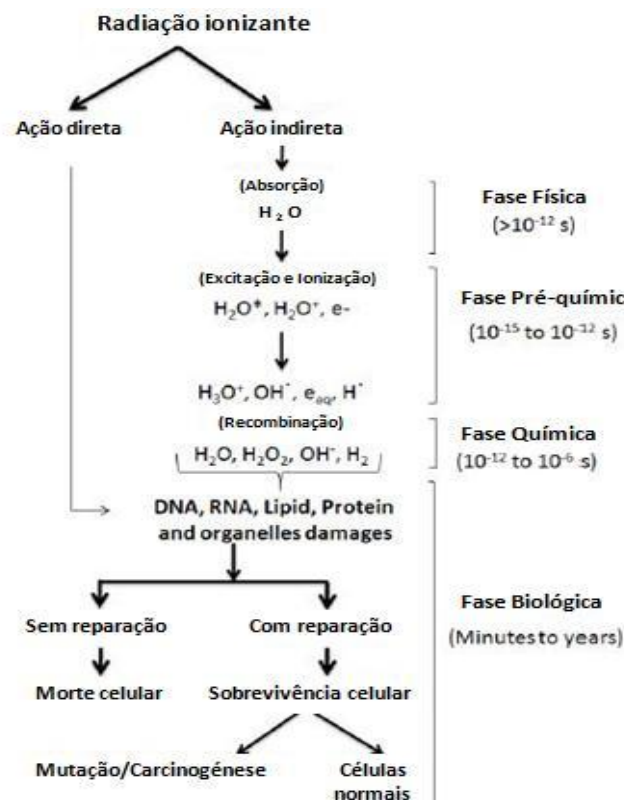


Figura 7 - Mecanismo de ação da radiação ionizante sobre as células (adaptado de Maurya & Devasagayam, 2011).

A RT é considerada uma terapia local, com baixa toxicidade visto que é limitada aos tecidos nos quais a radiação é administrada. No entanto, a radiação também atinge os tecidos normais que são por ela envolvidos, para além dos tumorais, não estando por isso a salvo da ocorrência de efeitos adversos (Sharpe & Fenton, 2008). Os danos causados às células tumorais e normais que são envolvidas no campo de radiação podem ocorrer minutos após a sua administração, meses ou até anos e dependem de vários fatores: a radiosensibilidade dos tecidos, volume de tecido que foi envolvido no campo de radiação e a dose administrada (Yamada, 2009).

A **radiosensibilidade** diz respeito a uma propriedade biológica inerente a cada tipo de célula que é determinada por fatores bioquímicos como a capacidade da própria célula em reparar os danos provocados no seu DNA (Küstner, 2005). As tumorais, sendo células que se dividem ativamente e por isso com um índice mitótico elevado, são células extremamente radiosensíveis. Ao contrário, as células radioresistentes têm um índice mitótico baixo e são bem diferenciadas (Cotrim et al., 2013; Dirix, Nuyts & Van den Bogaert, 2006). A oxigenação dos tecidos também é um fator importante na radiosensibilidade: tecidos com uma maior concentração de oxigénio no momento da radiação têm maior probabilidade de produzir radicais livres. Assim, tecidos hipóxicos são mais radioresistentes (Küstner, 2005; Yamada, 2009). Outro fator importante na radiosensibilidade é a fase do ciclo celular. No mesmo indivíduo, as diferentes células dos diferentes tecidos podem responder de formas diferentes à radiação, dependendo da fase do ciclo celular (Yamada, 2009). De forma decrescente de radiosensibilidade temos: as células intermitóticas vegetativas (dividem-se regularmente e não sofrem diferenciação entre as mitoses são células progenitoras primitivas cuja a sua função é se reporem a si mesmas, como por exemplo as células basais da mucosa oral); as células intermitóticas diferenciadas (dividem-se com menor frequência e sofrem alguma diferenciação entre as divisões); as células pluripotenciais do tecido conjuntivo (dividem-se com menor frequência, normalmente a uma resposta à demanda por células e têm capacidade limitada de diferenciação); as células pós-mitóticas reversas (raramente se dividem e são altamente especializadas, são as células das glândulas salivares); células pós-mitóticas fixas (são as mais diferenciadas e uma vez maduras são incapazes de se dividirem como os neurónios) (White & Pharoah, 2013).

O **volume** de tecido irradiado é bastante importante para os danos celulares, isto porque quando um volume significativo de um órgão é incluído no campo de radiação, maiores serão os efeitos produzidos pela radiação. Deste modo, todo o volume do tumor deve

estar envolvido por radiação para que o seu controlo seja mais eficaz, no entanto, os tecidos circundantes devem ser o menos abrangidos possível para que não sejam produzidos efeitos tóxicos nesses tecidos. Técnicas de RT que poupem os órgãos vizinhos total ou parcialmente devem ser preferidas (Cotrim et al., 2013; Deng et al., 2011; Jensen et al., 2010; Küstner, 2005; Vissink et al., 2010; Yamada, 2009).

As **doses de radiação** geralmente são dadas em regimes fraccionados, isto é, a dose total divide-se em doses mais pequenas que são administradas durante um período de várias semanas, para evitar uma sessão única que induz a uma elevada toxicidade. Quanto maior for o número de fracções, mais alta será a dose total requerida para produzir o mesmo efeito (50 Gy em 15 sessões durante 3 semanas equivalem a 65Gy em 30 sessões durante 6 semanas) (Küstner, 2005). Este fraccionamento tem como objectivo a entrega de doses mais pequenas de radiação que permitam uma reparação dos danos pelas células normais para que consigam sobreviver a danos subletais, permitindo também uma reoxigenação das células tumorais o que as torna mais radiosensíveis por produzirem mais radicais livres (Sharpe & Fenton, 2008; Yamada, 2009). Naturalmente, doses de radiação mais altas têm um maior impacto biológico, tanto nos tecidos normais como tumorais. A administração de doses mais baixas de radiação é importante quando se pretende poupar órgãos vizinhos com uma relativa radiosensibilidade (Küstner, 2005; Sharpe & Fenton, 2008; Yamada, 2009). Assim, as doses administradas são de extrema importância e o clínico terá que estabelecer um balanço entre os benefícios e os efeitos que advêm dessas doses (Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2010; Küstner, 2005; Vissink et al., 2010; Yamada, 2009).

Existem várias tipos de RT que podem ser aplicados (tabela 3). O mais frequente é a RT externa ou teleterapia (*'tele'* do latim "a uma distância") em que existe uma distância física entre o paciente e a fonte de radiação (Freitas et al., 2011).

Tipos de Radioterapia	Definição		
Teleterapia ou Radioterapia externa	É a forma mais empregada de radioterapia de uma forma geral e a fonte de radiação é externa ao organismo, isto é, existe uma distância física entre o paciente e a fonte de radiação. Os principais aparelhos são os aceleradores lineares (raios X) ou aparelhos de cobalto.		
Braquiterapia ou Radioterapia interna	Utiliza isótopos radioativos no interior de cápsulas que são inseridas na zona a tratar, por isso neste caso o isótopo radioativo emissor de raios gama é colocado em contacto directo com o tumor.	Radioterapia intersticial	Quando os isótopos radioativos são introduzidos em tecidos ou órgãos.
		Radioterapia intracavitária	Quando os isótopos radioativos são colocados em cavidades corporais.

Tabela 3 - Tipos de radioterapia (adaptado de Küstner, 2005; Freitas et al., 2011).

Efeitos adversos da Radioterapia

A grande problemática do tratamento oncológico com radiação é conseguir um equilíbrio entre o controlo do tumor e a toxicidade do tratamento, o que tem constituído um desafio, principalmente nos CCP (Lambrecht, Nevens & Nuyts, 2013). A escolha da dose administrada, do regime terapêutico em si e da técnica de RT utilizada influenciam a ocorrência de efeitos adversos (Cotrim et al., 2013; Deng et al., 2011; Jensen et al., 2010).

Os efeitos adversos da RT da cabeça e do pescoço nos tecidos normais podem ser classificados em agudos e tardios. Os efeitos agudos surgem durante a terapia e geralmente são reversíveis, o que significa que recuperam com o término da terapia. Os efeitos tardios surgem meses ou até anos após a RT e possuem um carácter permanente (Cuenca Sala e García, 2013; Murphy & Gilbert, 2011; Nutting et al., 2011; Sharpe & Fenton, 2008; Tribius & Bergelt, 2011).

3.3.2 Patobiologia dos danos das glândulas salivares induzidos pela radiação

A **xerostomia** representa o efeito adverso oral mais comum dos pacientes sujeitos a RT da cabeça e do pescoço e esta relação encontra-se bem documentada e fundamentada. É bem aceite que uma hipofunção das glândulas salivares e a xerostomia são morbilidades significativas que surgem durante e após a RT envolvendo a exposição das glândulas salivares major e minor (Deasy et al., 2010; Jensen et al., 2010; Kaluzny et al., 2014; Miah et al., 2013a; Sood et al., 2014; Zhang et al., 2014). Este sintoma pode afetar cerca

de 70-90% dos pacientes de acordo com o regime de RT a que foram sujeitos, e é classificado como um efeito agudo e permanente (Bidhe et al., 2009; Dirix et al., 2006; Jensen et al., 2010; Kaluzny et al., 2014; Porter et al., 2010).

Devido à localização superficial das glândulas salivares, muitas vezes a radiação tem que atravessá-las para conseguir atingir o tumor, daí sofrerem frequentemente danos colaterais. (Coppes & Stokman, 2011; Dirix & Nuyts, 2010; Jensen et al., 2010; Nutting et al., 2011; White & Pharoah, 2013; Yang et al., 2013). Uma vez atingidas, as glândulas salivares são extremamente radiosensíveis, respondendo de forma aguda com uma diminuição do fluxo salivar nas primeiras 1-2 semanas. Esta radiosensibilidade constitui um enigma, dado que os tecidos salivares possuem um *turnover* lento e são bastante diferenciados (Deasy et al., 2010; Ortholan, Benezery & Bensadoun, 2010). Diversos estudos revelaram que as glândulas parótidas (constituídas por células serosas) são bastante mais radiosensíveis que as submandibulares/sublinguais. Pelo facto das células serosas (responsáveis por uma saliva com maior conteúdo em água) serem mais radiosensíveis, a saliva residual diminui o seu volume. Torna-se mais viscosa, espessa, o pH sofre um decréscimo, com uma capacidade tampão reduzida capaz de iniciar a desmineralização dentária, e altera a sua coloração de transparente para amarelo-acastanhada (Bhide et al., 2009; Dirix & Nuyts, 2010; Mravak-Stipetic, 2012; Sood et al., 2014; White & Pharoah, 2013).

Histologicamente, surge uma resposta inflamatória aguda dos ácinos serosos logo após o início da RT e meses após a exposição à radiação esta resposta inflamatória adquire um carácter crónico, demonstrando uma perda marcada dos ácinos e ductos salivares e com uma fibrose progressiva das glândulas (Cacelli, Pereira & Rapoport, 2009; Ortholan et al., 2010; Wong, 2014).

Os pacientes que sofrem uma irradiação bilateral das glândulas salivares queixam-se mais frequentemente de xerostomia que os pacientes irradiados unilateralmente. Com o avançar da tecnologia surgiram novas técnicas radioterápicas que permitem a preservação das doses de radiação entregues às glândulas salivares. Geralmente, se porções das glândulas salivares forem poupadas da radiação, os pacientes recuperam parcialmente a função salivar num período que pode variar dos 6 aos 24 meses, diminuindo as queixas de xerostomia. Isto deve-se a um mecanismo de compensação que é gerado nas porções não irradiadas das glândulas, que sofrem hipertrofia. Apesar desta melhoria, a xerostomia pode permanecer no resto da vida doentes (Deasy et al.,

2010; Dirix & Nuyts, 2010; Guha et al., 2012; Kaluzny et al., 2014; Nutting et al., 2011; Yang et al., 2013).

A xerostomia não só reduz significativamente a QoL de muitos doentes que estão potencialmente curados dos seus tumores malignos como representa um novo problema de saúde para eles (Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Klein, Livergant & Ringash, 2014; Mravak-Stipetić, 2012; Murphy & Gilbert, 2011; Plemons et al., 2014; Zhang et al., 2014).

Os mecanismos que estão por detrás do aparecimento da xerostomia induzida pela radiação não estão bem compreendidos. Provavelmente este sintoma não advém de um único mecanismo mas sim de uma combinação de vários que afetam diversos locais das glândulas salivares, e que podem resultar em xerostomia permanente (Cotrim et al., 2013; Jensen et al, 2003; Lovelace et al., 2014; Ortholan et al, 2010). Os possíveis locais das glândulas salivares afetados pela radiação encontram-se descritos na tabela 4.

- DNA das células acinares
- Grânulos exócrinos das células acinares
- Membranas plásmaticas das células acinares
- Endotélio vascular das glândulas salivares
- Inervação autónoma das glândulas salivares
- Células estaminais/progenitoras específicas das glândulas salivares

Tabela 4 - Possíveis locais das glândulas salivares afetados pela radioterapia (adaptado de Cotrim et al., 2013).

Como já referido, dado que o DNA é o alvo principal da radiação, as células radiosensíveis são aquelas que se dividem ativamente. Em contraste, as glândulas salivares tratam-se de tecidos altamente especializados em que as células estão bem diferenciadas, com um ciclo de divisão celular lento e portanto com um índice mitótico relativamente baixo (Cotrim et al, 2013; Dirix et al., 2006; Ortholan et al., 2010). As células acinares salivares diferenciadas têm um tempo de vida médio de mais de um mês e as células serosas são caracterizadas como não-cíclicas, células funcionalmente maduras em interfase numa posição estendida em G1 na divisão celular (Jensen et al.,

2003). Teoricamente as glândulas salivares deveriam ser radioresistentes, no entanto, tal não se verifica, uma vez que respondem rapidamente à radiação ionizante nas primeiras 1-2 semanas. Esta resposta aguda das glândulas salivares é demonstrada através das alterações funcionais e morfológicas que ocorrem pouco tempo após a irradiação (Cotrim et al, 2013; Dirix et al., 2006; Jensen et al, 2003).

Estudos em animais e humanos demonstraram que as células acinares são mais radiosensíveis que as ductais, e que, além disso, as serosas, responsáveis por uma secreção fluída/aquosa, são mais radiosensíveis quando comparadas com as mucosas, daí a alteração predominante se dar ao nível do volume salivar. Desta forma, as glândulas parótidas são afectadas pela radiação que as submandibulares/sublinguais. Adicionalmente, o mecanismo específico por detrás desta diferença na sensibilidade entre as várias células das glândulas salivares constitui um enigma (Cotrim et al, 2013; Jensen et al., 2003; Ortholan et al., 2010).

Os danos causados às glândulas resultam numa diminuição do fluxo salivar secretado e perda celular (Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2003). Tem sido sugerido que a hipofunção aguda das glândulas salivares induzida por radiação resulta da morte precoce das células serosas como resultado de uma disrupção da membrana e morte em interfase causada por apoptose (Cotrim et al, 2013; Jensen et al, 2003). Ainda se mantém como questão se as mudanças nucleares ocorridas na morte celular são causadas diretamente pela radiação ou indiretamente por outros mecanismos, que incluem alterações ao nível das membranas celulares e/ou libertação de enzimas lisossomais (Jensen et al, 2003).

1) DNA das células acinares

É de conhecimento comum que a radiação ionizante pode causar vários tipos de danos celulares que incluem o DNA, o núcleo, a membrana celular e vários organelos. Estes danos podem ocorrer em severidades diferentes de acordo com o tipo celular das células-alvo e com a dose de radiação que é administrada.

Como explicado anteriormente, o alvo preferencial da radiação é o DNA e esta atua direta ou indiretamente sobre este, provocando alterações que se não forem reparadas levam à morte da célula (Küstner, 2005; Maurya & Devasagayam, 2011; Sharpe & Fenton, 2008; White & Pharoah, 2013).

As células serosas normalmente não estão em crescimento ou em divisão, pelo que é pouco provável que a morte celular, que ocorre pouco tempo após a radiação, se deva a

danos no DNA e divisão celular (Cotrim et al, 2013; Jensen et al, 2003; White & Pharoah, 2013).

2) Grânulos exócrinos das células acinares

A diferença entre as células serosas e mucosas, no que diz respeito à radiosensibilidade, pode também estar associada à presença de metais pesados (zinco, ferro e manganês) nos grânulos secretores serosos, que quando absorvem a energia de radiação promovem a libertação e a ação de radicais livres, potenciando a radiosensibilidade das células serosas. A aparente destruição seletiva dos ácinos serosos explica o aumento da viscosidade da saliva, diminuição do pH bem como uma redução inicial do fluxo proveniente da parótida (fluxo estimulado) (Jensen et al., 2003; Ortholan et al., 2010).

Alguns estudos *in vitro* em roedores demonstraram que era conseguido uma proteção do fluxo salivar se fosse induzida uma desgranulação das células acinares prévia à RT (Cotrim et al., 2013).

3) Membranas plasmáticas das células acinares

Horas após a radiação é observada uma resposta inflamatória aguda nas glândulas salivares. A amilase salivar aumenta rapidamente e atinge um pico entre as 12h e as 48h. Este facto deve-se provavelmente a uma disrupção das membranas celulares dos ácinos serosos da parótida. De seguida, a amilase salivar decresce rapidamente o que é indicativo de uma morte celular imediata (Bhide et al., 2009; Chitra & Devi, 2008; Coppes & Stokman, 2011; Cotrim et al., 2013; Randall et al., 2013; Tiwana et al., 2011). Estudos *in vitro* realizados em macacos e em ratos sugerem que o rápido aumento da amilase salivar se deve a alterações das membranas celulares que se tornam mais permeáveis, e que a sua diminuição é indicativa de morte por apoptose das células serosas, que são responsáveis pela sua produção (Cotrim et al., 2013). Desta forma, a radiação provoca uma lesão seletiva das membranas celulares das células secretoras, que afeta os recetores muscarínicos responsáveis pela secreção aquosa (Coppes & Stokman, 2011).

As membranas das células acinares secretoras de grânulos são danificadas através da peroxidação lipídica induzida por radiação e, conseqüentemente, enzimas proteolíticas começam a vaziar a partir desses grânulos, provocando uma lise dessas células por apoptose (Coppes & Stokman, 2011; Dirix et al, 2006).

4) Endotélio vascular das glândulas salivares

A ocorrência de uma resposta inflamatória aguda das glândulas salivares, horas após a radiação, sugere que outra estrutura afetada pela radiação é o endotélio vascular (Cotrim et al., 2013; Cuenca Sala & García, 2013; Sood et al., 2014). Os efeitos secundários aos danos das estruturas vasculares incluem aumento da permeabilidade capilar, edema intersticial e reações inflamatórias (Cacelli et al., 2009; Freitas et al., 2011; Jensen et al., 2003). O endotélio vascular divide-se lentamente e tem uma radiosensibilidade intermédia. Estudos *in vitro* em ratos mostram que a radiação resulta numa diminuição da densidade da microvascularização das glândulas submandibulares, aproximadamente 45% nas primeiras 4 h. No entanto, a perda de densidade é reduzida e a secreção salivar é preservada se existir uma prevenção com vetores adenovirais que codificam para um fator angiogénico. Um fenómeno similar ocorre nas glândulas parótidas dos porcos em que se dá uma perda acelerada das células endoteliais vasculares e uma redução do fluxo sanguíneo das parótidas (Cotrim et al., 2013). Os danos causados ao endotélio vascular apenas foram estudados *in vitro*, e não existe ainda nenhum estudo com extrapolação para os humanos (Coppes & Stokman, 2011; Dirix et al., 2006). Assim, não é conhecido até que ponto os efeitos secundários aos danos das estruturas vasculares contribuem para os danos tecidulares das glândulas salivares induzidos por radiação (Jensen et al., 2003).

5) Inervação autónoma das glândulas salivares

Também é provável que a inervação autónoma das glândulas salivares sofra alterações com a radiação. A inervação parassimpática desempenha um papel crucial no desenvolvimento normal das glândulas, interferindo na sua reparação e manutenção. Ocorre uma troca de sinais entre o epitélio glandular, o mesênquima adjacente, os nervos parassimpáticos e a vasculatura durante o desenvolvimento normal das glândulas (Cotrim et al., 2013; Lovelace et al., 2014). A alteração das vias de sinalização dos recetores muscarínicos envolvidos na secreção da água provoca uma modificação da resposta/comportamento das membranas celulares seletivas (Dirix et al., 2006). Contudo, outros autores afirmam que a função nervosa não parece estar afetada significativamente após a radiação (Jensen et al., 2003).

6) Células estaminais/progenitoras específicas das glândulas salivares

Por último, existe uma população de células capazes de se proliferarem e diferenciarem – as células estaminais/progenitoras salivares – que são responsáveis pela regeneração tecidual com subsequente recuperação do fluxo salivar. Esta população encontra-se no sistema ductal, ducto intercalado e estriado, e também pode ser alvo dos danos da radiação (anexo 3) (Coppes & Stokman, 2011; Pringle, Van Os, Coppes, 2013; Vissink et al., 2014). Estas populações celulares mantêm tanto a capacidade de multiplicação por divisão mitótica como são capazes de se diferenciar nos diversos tipos celulares. São fundamentalmente de três tipos: adultas, embrionárias e amnióticas. As presentes nas glândulas salivares correspondem a células estaminais adultas que apenas se podem diferenciar em células do seu tecido de origem, isto é, em células acinares e ductais (Pringle et al., 2013; Vissink et al., 2014).

Quando as células estaminais de uma subunidade funcional da glândula são inativadas pela radiação é pouco provável que a função seja restabelecida e normalizada. Assim, a severidade dos danos depende também da habilidade das células estaminais em sobreviver e repopularem (Jensen et al, 2003; Pringle et al., 2013; Vissink et al., 2014).

As células estaminais/progenitoras salivares não desempenham um papel na resposta salivar aguda, mas sim na resposta tardia/permanente, o que indica que se o tecido que contém células estaminais for poupado existe uma recuperação tardia dos danos causados. Em diversos estudos em relação à RT foi demonstrada uma recuperação do fluxo salivar após 5 anos. Daí a utilização de técnicas que consigam preservar porções da parótida (IMRT ou 3D-CRT), resultando em danos menores. Surpreendentemente interessa qual das porções da glândula é irradiada: a irradiação da metade cranial da glândula resulta em danos maiores que da metade caudal. Doses menores de radiação à metade craniana comprometem significativamente a recuperação desta quando comparada com a porção caudal (Coppes & Stokman, 2011).

A parte mais sensível das glândulas salivares contém a maior proporção de ductos excretores que potencialmente abrigam as células estaminais das glândulas salivares sugerindo também uma distribuição desigual das células estaminais salivares responsáveis pela recuperação tardia (Coppes & Stokman, 2011).

Estudos em modelos de ratos revelaram que em 30 dias ocorre uma perda das células acinares após a radiação que se deve provavelmente à morte das células responsáveis pela auto-renovação e proliferação celular. As células estaminais/progenitoras das glândulas salivares foram incorporadas em *salispheres*, os números destas células

obtidas após a RT foi bastante menor comparativamente aos das glândulas que não sofreram radiação. Além disso, nos ratos em que foram administradas injeções de fatores de crescimento, como o fator de crescimento de queratinócitos (KGF), previamente ao tratamento, verificou-se um aumento do número base das células estaminais/progenitoras salivares, tornando assim estas glândulas mais resistentes aos danos da radiação com um fluxo salivar preservado (Cotrim, et al., 2013; Pringle et al., 2013).

De entre os mecanismos descritos, a maioria dos autores defende dois mecanismos principais que causam disfunção das glândulas salivares por irradiação:

- Inicialmente ocorre uma lesão seletiva das membranas celulares das células secretoras serosas, que afeta os receptores muscarínicos responsáveis pela secreção aquosa, resultando num sinal de transdução intracelular alterado. Estas alterações resultam em morte celular por apoptose. Em estudos animais, a apoptose tem mostrado ocorrer extensivamente e a doses baixas de radiação.
- Mais tarde, ocorre uma diminuição do funcionamento correto da função secretora destas células como resultado da morte celular das células estaminais/progenitoras dos ductos, o que causa danos ao ambiente celular e provoca xerostomia permanente (Bhide et al., 2009; Coppes & Stokman, 2011; Kaluzny et al., 2014; Vissink et al., 2010).

3.3.3 Efeitos agudos e tardios da radioterapia nas glândulas salivares

Como mencionado anteriormente, as glândulas salivares respondem rapidamente à radiação ionizante, com uma diminuição do fluxo salivar para 50-60% do valor inicial logo na primeira semana, e após 6-7 semanas (duração do tratamento radioterápico) ocorre uma diminuição do fluxo salivar para 20% do valor inicial, tornando-se dificilmente mensurável. Apesar deste fluxo salivar diminuído, existe uma melhoria na sensação subjetiva de boca seca após alguns meses, o que sugere uma adaptação sensorial dos pacientes ao fluxo salivar diminuído. No entanto, a xerostomia persiste para o resto da vida do indivíduo afetando a sua QoL (Bidhe et al., 2009; Lovelace et al., 2014; Ortholan et al., 2010; Porter et al., 2010; Sood et al., 2014).

a) Efeitos secundários agudos

Numa fase inicial, os danos às glândulas salivares são resultantes de uma perturbação das vias de sinalização. As ionizações produzidas pela radiação induzem a uma modificação dos fosfolípidos e das proteínas da membrana plasmática, perturbando a transdução de sinal da membrana. Os recetores muscarínicos, responsáveis pela libertação salivar, deixam de ser ativados, induzindo uma redução precoce do fluxo salivar. Ocorre infiltração de células inflamatórias, que aumenta progressivamente com o tratamento, e a partir dos 10 dias de tratamento ocorre uma morte celular dos ácinos que sofreram perturbação da sinalização (Bhide et al., 2009; Coppes & Stokman, 2011; Ortholan et al., 2010; Vissink et al., 2010).

Estudos em animais demonstraram que, de uma maneira geral, horas após o início da RT, ocorre maioritariamente uma infiltração de células inflamatórias, especialmente pelos leucócitos polimorfonucleares e outras células plasmáticas. Outros estudos, mostraram que podem ocorrer ainda mudanças histopatológicas adicionais como degeneração, necrose e fibrose, mas que nem sempre se dão nesta fase inicial. A arquitetura glandular é lentamente substituída por tecido fibroso e células inflamatórias infiltradas resultando progressivamente em xerostomia permanente (Cacelli et al., 2009; Freitas et al., 2011; Ortholan et al., 2010; Wong, 2014).

Nas células serosas acinares das glândulas parótidas e submandibulares ocorre predominantemente desgranulação, picnose nuclear (condensação patológica da cromatina que indica necrose celular) e vacuolização citoplasmática (perda da integridade dos grânulos e da membrana plasmática). No entanto, nos ácinos mucosos não foram observadas alterações, o que vem reforçar a ideia de que as células serosas são mais sensíveis que as mucosas. Além disso, o epitélio ductal permanece inalterado, ocorrendo apenas por vezes uma dilatação destes. Este achado também salienta a ideia de que os ácinos são mais sensíveis que os ductos salivares (Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2003; Vissink et al., 2010).

Desta forma, podemos concluir que as mudanças funcionais ocorrem previamente às mudanças histopatológicas (Jensen et al., 2003; Porter et al., 2010).

b) Efeitos secundários tardios

Após o término da RT, a função das glândulas salivares continua a decrescer, com mudanças progressivas concomitantes e irreversíveis (dose total 50-60 Gy). Nesta fase,

começam a ser observadas mudanças nas glândulas submandibulares/sublinguais, mais resistentes que as parótidas (Cacelli et al., 2009; Wong, 2014).

Na sequência dos danos, as células progenitoras/estaminais não conseguem substituir a perda das células salivares maduras pelo que os ácinos não conseguem ser renovados e diminuem em número. Durante esta fase, as alterações histopatológicas são evidentes com uma perda/morte celular acentuada das células serosas, dilatação dos ductos com detritos celulares e permanência de células inflamatórias infiltradas que aumentaram progressivamente com o tratamento. Com a morte celular, a arquitetura glandular é lentamente substituída por adipócitos e fibrose (interposição de tecido conjuntivo de cicatrização) e ocorre atrofia das glândulas salivares major (Cacelli et al., 2009; Freitas et al., 2011; Jensen et al., 2003; Ortholan et al., 2010; Wong, 2014). A perda da função secretora conduz à rarefação ou supressão das secreções salivares (hiposalivação), responsáveis pela secura oral (xerostomia) (Ortholan et al., 2010).

O efeito da RT na função das glândulas minor e o papel destas na hiposalivação e sensação de boca seca é pouco conhecido e necessita de um maior número de investigações (Shiboski, Hodgson, Ship & Schiodt, 2007).

3.3.4 Alterações na composição salivar induzidas por radiação

Estudos têm sugerido que a RT produz não só alterações quantitativas mas também alterações qualitativas na saliva secretada. A saliva altera a sua composição e torna-se mais viscosa, espessa, com uma maior quantidade de material orgânico e altera a sua coloração de transparente para amarelo-acastanhado (Randall et al., 2013).

Apesar de existir um grande número de estudos acerca da hiposalivação induzida pela radiação, os estudos relacionados com as alterações na composição salivar bem como o seu impacto na QoL são muito reduzidos e estas alterações não estão bem esclarecidas (Jensen et al., 2003; Tiwana et al., 2011).

Durante a RT, o pH salivar sofre uma diminuição para um pH próximo de 5, tornando-se ácido, com uma fraca capacidade tampão salivar, o que é cariogénico. Uma diminuição do pH, do bicarbonato e dos fosfatos foi demonstrada durante e após a RT (Cacelli et al., 2009; Chitra & Devi, 2008; Jensen et al., 2003; Randall et al., 2013; Tiwana et al., 2011).

Quanto aos eletrólitos, o Na^+ e o Cl^- sofrem um aumento durante o tratamento, o que pode ser indicativo de uma incapacidade das células ductais em reabsorver estes

eletrólitos (Jensen et al., 2003; Randall et al., 2013; Tiwana et al., 2011). Relativamente aos níveis de K^+ , alguns estudos defendem que os níveis de K^+ permanecem inalterados, enquanto que outros defendem o seu decréscimo durante e após o tratamento (Jensen et al., 2003; Tiwana et al., 2011). Alguns estudos em humanos reportam ainda um aumento da concentração de cálcio durante a RT e que este aumento se correlaciona com as queixas de xerostomia (Jensen et al., 2003; Randall et al., 2013).

A alfa-amilase salivar ou ptialina é uma proteína sintetizada nas células acinares serosas das glândulas salivares e por isso reflete a integridade funcional destas células (Chitra & Devi, 2008; Tiwana et al., 2011). O fluido crevicular gengival, uma porta de entrada para algumas proteínas salivares, não se relaciona com os níveis da amilase presentes na saliva (Chitra & Devi, 2008). Os níveis de amilase serosa aumentam drasticamente após o início da RT atingindo o seu pico nas 48h após radiação. De seguida, os níveis de amilase medidos na saliva estimulada sofrem um decréscimo durante o tratamento com radiação, tornando-se indetetáveis 10 dias após a radiação. No final da RT, os seus níveis estão bastante diminuídos em relação aos valores prévios ao tratamento (Bhide et al., 2009; Coppes & Stokman, 2011; Jensen et al., 2003; Randall et al., 2013; Tiwana et al., 2011). Os investigadores atribuíram este aumento da amilase serosa a uma resposta inflamatória inicial, e a sua posterior diminuição a uma perda progressiva das células serosas por apoptose durante a RT, que respondem de forma aguda à radiação. Devido ao facto da amilase salivar refletir os danos causados às glândulas salivares, foi sugerido que esta proteína fosse utilizada como um marcador bioquímico na previsão da hipossalivação após a RT (Bhide et al., 2009; Chitra & Devi, 2008; Jensen et al., 2003; Tiwana et al., 2011).

Quanto ao conteúdo proteico total, vários estudos afirmam que diminui durante o tratamento, retornando a valores próximos aos normais a partir dos 6 meses (Jensen et al., 2003; Tiwana et al., 2011). Apesar disto, durante o tratamento verificou-se um aumento das IgA, IgG, albumina, lactoferrinas, lisozimas e peroxidases salivares. No entanto, a maioria destas retornam aos valores normais entre os 3 a 6 meses após a RT. As IgA e IgG retornam ao normal aos 18 meses após a RT. As lisozimas aumentam até aos 6 meses e retornam ao normal aos 18 meses. Contudo, a lactoferrina permanece elevada, o que pode ser indicativo de danos nas glândulas salivares, inflamação gengival ou um derrame de plasma através das membranas mucosas inflamadas. O fator de crescimento epidermal (EGF) sofre um decréscimo durante e após a RT, o que é

importante pois elevadas concentrações de EGF estão associadas a uma menor ocorrência de mucosites induzidas por radiação (Jensen et al., 2003).

Apesar da maioria dos marcadores bioquímicos mostrar uma melhoria a partir dos 3-6 meses após a RT, o fluxo salivar permanece reduzido, o que se constitui a base essencial dos relatos de xerostomia e se reflete na QoL (Tiwana et al., 2011).

Tiwana et al. (2011), realizaram um estudo com o objetivo de verificar as alterações quantitativas e qualitativas da saliva durante o período do tratamento com RT até um intervalo de 6 meses após o seu término, e relacionar estas alterações com a QoL (tabela 5). Foi administrada CRT fracionada durante um período de 6 semanas e realizados questionários para a avaliação subjetiva da xerostomia. As alterações na composição salivar reflectiram estudos realizados previamente. Apesar das alterações na composição, os autores afirmaram que a QoL possui uma relação significativa com o fluxo salivar e não com as alterações bioquímicas (Tiwana et al., 2011).

	SSFR (ml/min)	pH	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	TP (mg/l)	Amilase (U/l)	QoL Global
Base Pre-RT	1.36 ± 0.176	6.50 ± 1.07	34.37 ± 24.29	24.20 ± 11.08	37.02 ± 20.70	0.27 ± 0.15	196,756 ± 250,530	2.8 ± 1.16
3 semanas RT	1.30 ± 0.26	6.23 ± 1.50	42.80 ± 19.6	20.59 ± 7.95	39.81 ± 21.35	0.23 ± 0.20	133,264 ± 162,258	4.4 ± 2.04
6 semanas RT	0.80 ± 0.37*	5.59 ± 1.62*	57.14 ± 41.35*	16.31 ± 7.17*	48.34 ± 39.73	0.21 ± 0.21	86,492 ± 123,703	8.4 ± 1.61**
3 meses pós- RT	0.42 ± 0.29*	6.21 ± 1.09	55.15 ± 56.38	19.39 ± 13.42	49.52 ± 35.12	0.14 ± 0.11	133,658 ± 174,613	5.25 ± 1.84
6 meses pós- RT	0.24 ± 0.23*	6.63 ± 0.89*	45.07 ± 44.02*	15.76 ± 16.89*	38.74 ± 41.45	0.22 ± 0.64	160,562 ± 280,185	5.19 ± 2.76**

Valor médio + desvio standart. RT- Radioterapia. SSFR- Taxa de fluxo salivar estimulado. Na+ Concentração salivar de sódio. K+ Concentração salivar de potássio. Cl- Concentração salivar de cloro. TP Concentração proteica salivar total. Amilase- Concentração salivar de amilase. QoL- Qualidade de vida. *nível de significância de 0,05. **nível de significância de 0,001.

Tabela 5 - Variações observadas na sialometria e na sialobioquímica, bem como os valores médios de QoL, antes, durante e até um período de 6 meses após o término da RT (adaptado de Tiwana et al., 2011).

É de notar que os autores não apontaram o aumento da amilase salivar durante as 48h da primeira sessão de RT, o qual foi sugerido por outros estudos. Isto deve-se provavelmente ao facto de a primeira medição da amilase salivar ter sido realizada apenas após 3 semanas do início do tratamento (Tiwana et al., 2011).

3.3.5 Dose de radiação e volume das glândulas salivares incluído no campo de radiação

A extensão dos danos causados às glândulas salivares devido à radiação depende do volume de tecido glandular que fica envolvido no campo de radiação e apresenta uma

forte relação com a dose de radiação administrada (Chen et al., 2013; Deasy et al., 2010; Jensen et al., 2003; Kaluzny et al., 2014; Miah et al., 2013a; Nutting et al., 2011).

No tratamento primário dos carcinomas das células escamosas da cabeça e do pescoço, os tecidos são expostos a grandes doses de radiação. Geralmente, são administradas doses diárias de 1,8 a 2 Gy para uma exposição semanal de 10 Gy. As sessões decorrem num período de 6-7 semanas até perfazer uma dose cumulativa de 60 a 70 Gy (Deng et al., 2011; Mravak-Stipetic, 2012; White & Pharoah, 2013).

De forma geral, doses <30 Gy às glândulas salivares resultam em efeitos reversíveis, com uma recuperação da função salivar com o tempo. Doses >50-60 Gy produzem uma hipofunção permanente e irreversível, sem recuperação com o tempo. Doses intermédias (30 a 50-60 Gy), resultam em danos semipermanentes em que há uma recuperação parcial com o tempo mas nunca perto dos valores iniciais de fluxo salivar. Desta forma, surgiu a necessidade de definir doses limites de radiação para as glândulas salivares major (Cacelli et al., 2009; Cuenca Sala & García, 2013; Dirix et al., 2006; Mravak-Stipetic, 2012; Napenas et al., 2009; Shiboski et al., 2007).

a) Dose tolerância das glândulas parótidas

Vários estudos demonstraram que uma diminuição da dose de radiação administrada a pelo menos uma das glândulas parótidas, geralmente a contralateral ao tumor maligno, leva a uma redução considerável dos danos causados a estas e a uma melhoria da QoL relacionada com a xerostomia, até pelo menos 2 anos após o tratamento (Buchali, Schröder, Sidow & Blank, 2013; Chen et al., 2013; Deasy et al., 2010; Eishbruch, 2009). No caso de RT unilateral em que a glândula parótida contralateral é poupada a uma dose média inferior a 10 Gy, foi observada a existência de um mecanismo de compensação aos danos da glândula ipsilateral, em que o fluxo salivar da glândula contralateral excede o nível prévio ao tratamento. Isto ocorre por volta do segundo ano após a terapia. Este achado defende que as doses de radiação às glândulas salivares sejam mantidas o mais baixo possível (Deasy et al., 2010; Eisbruch, 2009).

Diversos estudos sugerem doses de radiação diferentes como limite para as glândulas parótidas, que variam entre 25 a 30 Gy. Esta variação deve-se provavelmente a diferentes metodologias na medição da função salivar e a diversos fatores clínicos, para além de doses de radiação diferentes e não especificadas, que afetam o *output*. Estudos em modelos de ratos também demonstraram que outro fator importante na função salivar e nas queixas de xerostomia é a porção das glândulas salivares que é incluída no

campo de radiação, que também foi variável. Apesar desta inconsistência, existe um consenso geral de que doses médias menores ou iguais a 26 Gy no mínimo a uma das glândulas parótidas, leva a uma melhor recuperação gradual do fluxo salivar bem como das queixas de xerostomia (Bidhe et al., 2009; Dirix & Nuyts, 2010; Jensen et al., 2010; Miah et al., 2013a; Nutting et al., 2011; Ortholan et al., 2010; Tribius & Bergelt, 2011). Cerca de 1 ano após o tratamento, as glândulas parótidas que recebem doses moderadas (doses médias 17-26 Gy) recuperam o fluxo salivar até níveis próximos dos níveis iniciais prévios ao tratamento (Eisbruch, 2009).

No entanto, o paciente deve ter conhecimento de que mesmo que a dose recebida seja inferior à recomendada, existe um período de hiposalivação e que a recuperação salivar não é total, mas próxima dos valores prévios ao tratamento. A rapidez de recuperação é inversamente proporcional à dose recebida e o período de recuperação pode variar de 1 a 2 anos após a RT (Ortholan et al., 2010).

b) Dose de tolerância das glândulas submandibulares

As glândulas submandibulares são responsáveis por uma porção da saliva estimulada (20-30%) e são responsáveis pela maioria da saliva não estimulada (60-65%). A saliva secretada contém mucinas que atuam como lubrificantes da mucosa e podem contribuir para a sensação de hidratação da boca (Chen et al., 2013; Deasy et al., 2010; Dirix & Nuyts, 2010). Isto pode explicar discrepâncias observadas entre um fluxo parotídeo preservado e relatos de boca seca por parte dos pacientes. No entanto, ainda não está esclarecido qual o benefício clínico desta preservação na prevenção da xerostomia (Dirix & Nuyts, 2010). Estudos têm demonstrado que a dose de tolerância das glândulas salivares corresponde a 39 Gy. Se for administrada uma dose inferior ou igual a 39 Gy, o fluxo salivar estimulado aumenta 2,2% por mês e a secreção salivar aumenta progressivamente em 24 meses para valores próximos aos iniciais (Deasy et al., 2010; Dirix & Nuyts, 2010; Guha et al., 2012; Ortholan et al., 2010).

No entanto, é mais fácil preservar as glândulas parótidas que as submandibulares, pois estas localizam-se anteriormente ao nível II dos nódulos linfáticos alvo do pescoço, os quais necessitam de doses elevadas de radiação para o controlo do tumor. Assim, não é possível poupar quantidades substanciais destas glândulas no tratamento de ambos os lados do pescoço (o que é necessário nos carcinomas avançados da cabeça e do pescoço), resultando num fluxo salivar destas glândulas que não é mensurável após o tratamento. Muitas vezes, a preservação das glândulas submandibulares quando

próximas ao tumor, pode levar a erros graves no controlo deste, uma vez que podem ser atribuídas doses mais baixas do que as necessárias aos tecidos malignos. Assim, tem sido sugerida a realização de uma transferência cirúrgica destas glândulas como forma de as preservar e prevenir a xerostomia (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Guha et al., 2012; Nutting et al., 2011).

Ainda não existem estudos suficientes que permitam chegar a conclusões no que diz respeito às doses de tolerância das glândulas sublinguais. Atualmente, não se encontra determinado qual o impacto clínico da preservação das glândulas minor, nem qual a sua dose de tolerância (Kaluzny et al., 2014).

Recomendações para a dose de tolerância (adaptado de Ortholan et al., 2010)

- A fim de preservar a função salivar, está demonstrado que o facto de salvar total ou parcialmente uma das duas glândulas parótidas permite ao paciente uma recuperação do fluxo salivar próxima dos valores iniciais e menores queixas de xerostomia;
- É recomendável emitir uma dose média ≤ 26 Gy a pelo menos uma das duas parótidas;
- A dose recebida num volume parcial podia ser uma melhor abordagem à dose de tolerância. Um estudo recomenda que, para recuperar uma função salivar idêntica à função inicial em 24 meses, a dose de 40Gy não deve ser recebida em mais de 33% do volume da parótida contralateral;
- O benefício clínico de salvar as glândulas submaxilares não está actualmente demonstrado. Apesar disso, se poupar uma ou as duas glândulas submaxilares não compromete o controlo do tumor, a dose média recebida deve ser ≤ 39 Gy;
- Mesmo que a dose recebida pelas glândulas salivares seja fraca, é necessário informar o paciente da ocorrência duma hipossalivação, durante vários meses.
- A função salivar irá recuperar progressivamente, principalmente entre os 12 e os 24 meses. A rapidez da recuperação é habitualmente inversamente proporcional à dose recebida pelas glândulas.

3.3.6 Xerostomia baseada nas técnicas de Radioterapia

Um mantra básico da oncologia de radiação é aumentar o fosso entre a toxicidade aos tecidos normais e o controlo do tumor, principalmente nos CCP. Desta forma, surgiu a necessidade de encontrar técnicas de RT que atribuíssem doses elevadas de radiação aos tecidos tumorais tentando preservar ao mesmo tempo os tecidos normais circundantes (Dirix & Nuyts, 2010; Lambrecht et al., 2013; Tribius & Bergelt, 2011; Vissink et al., 2014; Yamada, 2009; Water et al., 2011).

A maioria dos feixes de radiação é criada em máquinas que aceleram os eletrões a energias muito elevadas (4-25 MeV), denominadas aceleradores lineares. Devido a uma energia muito elevada dos fotões, estes tendem a penetrar os tecidos em profundidade à medida que a energia aumenta. Assim, ao escolher a energia apropriada do feixe de radiação, o médico oncologista pode limitar os danos da radiação às estruturas localizadas superficialmente, no caso de tumores profundos, ou à utilização de feixes com baixa energia para tumores superficiais que limita a entrega de radiação aos tecidos normais profundos (Yamada, 2009).

Nas últimas duas décadas, os avanços tecnológicos permitiram novos métodos de diagnóstico baseados em imagens, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, que permitiram a criação de imagens tridimensionais do tumor. Tornou-se possível a delimitação da área do tumor, permitindo a entrega de doses mais elevadas ao tumor e doses mais baixas aos tecidos circundantes, e a disposição dos feixes de radiação consoante a sua anatomia (Cotrim et al., 2013; Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Sharpe & Fenton, 2008; Tribius & Bergelt, 2011; Yamada, 2009).

Também o aparecimento de colimadores de múltiplas lâminas (MLC) facilitou um aumento do número de feixes de radiação que são entregues, sem uma grande extensão do tempo de tratamento. Os MLC consistem em placas que contêm múltiplas folhas individuais de tungsténio de 3-10 mm de largura. São colocadas na cabeça do acelerador linear e permitem modelar os feixes de radiação à configuração tridimensional do tumor, limitando a exposição dos tecidos normais à radiação ao bloquear esses feixes. A maioria dos tumores têm uma forma complexa, quando múltiplos feixes modelados intersectam no tumor, o resultado é uma nuvem de radiação em que a alta dose é similar às características tridimensionais do tumor. Assim, o tratamento pode agora ser realizado a partir de diferentes ângulos que incluem direções não-coplanares, ao contrário da CRT (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Yamada, 2009).

Como resultado destes avanços, surgiu a 3D-CRT (RT conformacional a 3 dimensões) em oposição à CRT a duas dimensões. Consiste numa forma avançada de teleterapia, que permite a entrega de múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme de modo a que possam ser conformados exatamente para o contorno da área alvo de tratamento, com margens de segurança determinadas. Assim, com base em imagem, permite uma entrega mais precisa das doses de radiação aos tecidos-alvo, enquanto que os tecidos normais circundantes conseguem ser poupados de elevadas doses de radiação, reduzindo as complicações (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Tribius & Bergelt, 2011).

A partir dos anos 90, surgiu uma modalidade de teleterapia conformacional altamente precisa denominada IMRT (RT de intensidade modulada), o que facilitou uma maior conformidade da dose de radiação e ofereceu ganhos clínicos adicionais. É baseada na utilização de aceleradores lineares, permite a conformação da radiação para o contorno da área alvo, mas utiliza ainda múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidade não uniformes. Constitui uma evolução temporal da 3D-CRT por ser capaz não só de configurar os feixes de radiação às características tridimensionais do tumor, mas também modular a intensidade do feixe de radiação, oferecendo maior intensidade de dose na área de interesse e poupando as áreas onde esta intensidade não é desejada (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Sharpe & Fenton, 2008; Yamada, 2009).

Estas duas técnicas, 3D-CRT e a IMRT, mostraram ser possível poupar total ou parcialmente pelo menos uma das glândulas parótidas, enquanto o tumor é tratado com as doses requeridas para o seu controlo. Numa preservação parcial da glândula parótida, a porção próxima ao tumor sofre irradiação, porém a outra porção recebe doses mais baixas ou até mesmo nenhuma dose durante a RT. Desta forma, o fluxo salivar é preservado e recupera com o tempo, por vezes é observado um mecanismo de compensação, e as queixas de xerostomia diminuem, melhorando a QoL dos pacientes (Dirix & Nuyts, 2010; Tribius & Bergelt, 2011; Yang et al., 2013).

a) IMRT: Aspectos gerais

Esta técnica utiliza campos de radiação nos quais existe uma variedade da intensidade da dose nesses mesmos campos. Essas variações da intensidade dependem da profundidade do tumor e da existência de órgãos e tecidos saudáveis no seu caminho.

O tratamento com múltiplos feixes que variam de intensidade permite a entrega de doses relativamente uniformes em tecidos-alvo com formas irregulares evitando altas

doses às estruturas circundantes. Desta forma, a toxicidade aos tecidos normais é reduzida e os efeitos colaterais agudos e permanentes são minimizados (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Guha et al., 2012; Nutting et al., 2011; Vissink et al., 2014). Esta técnica tornou-se uma técnica de RT standart no tratamento dos CCP, devido à sua capacidade de preservar total ou parcialmente estruturas importantes como as glândulas salivares major (Cotrim et al., 2013; Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Guha et al., 2012; Nutting et al., 2011; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2014).

Requer um processo de otimização baseado em computador chamado de planeamento inverso. Este planeamento determina a intensidade que é requerida em cada feixe de acordo com o seu alvo. Assim, o computador procura múltiplas soluções com numerosas intensidades possíveis em cada feixe. A solução desejada é aquela que ofereça uma distribuição da dose que minimiza os danos aos tecidos vizinhos sem perder a eficácia no controlo do tumor (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Sasportas et al., 2013; Sharpe & Fenton, 2008).

Durante o tratamento, os pacientes são imobilizados na cabeça e no pescoço com uma máscara termoplástica que tem diversos encaixes para a mesa sobre a qual o paciente se deita. A máscara é colocada com o objetivo do paciente manter sempre a mesma posição durante as várias sessões do tratamento. No entanto, podem existir erros de milímetros na posição do paciente entre as várias sessões, assim o volume do tumor a irradiar deve ser estendido cerca de 3 a 5 mm das suas margens de maneira a compensar estes erros e evitar a permanência de margens positivas de tumor após a terapêutica (Cotrim et al., 2013; Eisbruch, 2009; Sasportas et al., 2013; Yamada, 2009).

A IMRT mostrou ser altamente recomendada no tratamento dos cancros da orofaringe e da nasofaringe devido à preservação das glândulas salivares, ao contrário da CRT em que os campos de radiação iriam abranger as glândulas salivares com igual intensidade da dose entregue aos tumores (Jensen et al., 2010b; Nutting et al., 2011; Porter et al., 2010; Vissink et al., 2014).

Apesar das vantagens clínicas desta técnica, a IMRT demonstra desvantagens que resultam da complexidade do seu planeamento e dos erros que daí podem advir. Trata-se de um planeamento demorado e mais detalhado que a CRT, requerendo equipas de radiologistas especializadas (Eisbruch, 2009; McCaul, 2012; Sasportas et al., 2013; Tribius & Bergelt, 2011).

Durante o planeamento, se for atribuído um maior ênfase à toxicidade do que ao controlo do tumor, pode induzir a erros que levam a margens positivas do tumor ou à

entrega de doses subótimas para o controlo tumoral, erros que podem ser evitados. Assim, esta técnica tem que ser abordada com um cuidado extremo (Dirix & Nuyts, 2010; Tribius & Bergelt, 2011).

b) IMRT e a problemática da xerostomia

A maior vantagem da IMRT no tratamento dos CCP tem sido a preservação total ou parcial das glândulas parótidas comparativamente à CRT, não comprometendo a eficácia do tratamento do tumor em si (Dirix & Nuyts, 2010; Eisbruch, 2009; Guha et al., 2012; Jensen et al., 2010b; Murphy & Gilbert, 2011; Porter et al., 2010; Tribius & Bergelt, 2011; Vissink et al., 2014; Water et al., 2011). A IMRT é considerada uma medida de prevenção para uma menor hipofunção salivar bem como para menores queixas de xerostomia, mostrando melhorias quanto à sua prevalência e severidade (redução de xerostomia moderada e severa de grau maior ou igual a 2 até 1 ano comparativamente CRT). Esta técnica mostra vantagens não só sobre a CRT, mas também sobre a 3D-CRT (Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2010b; Lambrecht et al., 2013; Miah et al., 2013a; Nutting et al., 2011; Tribius & Bergelt, 2011; Vissink et al., 2014; Yang et al., 2013). Apesar das suas vantagens, a IMRT não elimina por completo os danos causados às glândulas. Durante e após o tratamento existe à mesma uma redução do fluxo salivar e um aumento do sintoma de xerostomia (cerca de 40% dos doentes apresentam queixas), mesmo a doses baixas. Porém, estes danos dão-se com menor gravidade (a xerostomia é menos prevalente e tem menor severidade) e é a técnica que na atualidade consegue levar a uma melhor recuperação do fluxo salivar com o tempo (num período que varia de 6 meses até 2 anos), bem como a uma redução da sensação de boca seca (Cotrim et al., 2013; Dirix & Nuyts, 2010; Guha et al., 2012; Murphy & Gilbert, 2011; Porter et al., 2010; Vissink et al., 2014).

c) Novas técnicas de RT em desenvolvimento

c.1) Terapia com prótons

Na atualidade, todos os centros clínicos utilizam fótons no tratamento com IMRT. Partículas carregadas como os prótons são outro tipo de radiação ionizante que está a ganhar cada vez mais interesse por trazer melhorias na preservação das glândulas salivares major (Eisbruch, 2009; Sasportas et al., 2013; Sharpe & Fenton, 2008; Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014; Water et al., 2011). Os fótons não têm massa e por isso não têm energia cinética enquanto que as partículas carregadas (os prótons) têm, estando

assim sujeitas às leis da física da energia cinética (Yamada, 2009). Devido às suas características físicas inerentes, os prótons contêm o efeito “pico de Bragg” em que os prótons acelerados entregam a sua energia inerente dentro de um espectro muito estreito nos tecidos: a maioria da energia de um feixe de prótons que abrange o volume de interesse é depositada perto do seu limite. Para além desse limite, a dose de radiação cai para zero e por isso é praticamente inexistente nos tecidos saudáveis. O pico de Bragg é extremamente útil quando o volume do tumor a ser irradiado tem uma configuração complexa e está perto de estruturas críticas, como é frequente encontrar nos CCP. Os prótons conseguem uma concentração mais localizada das doses dentro dos tecidos-alvo e minimizam de forma mais eficaz a dose aos tecidos circundantes comparativamente aos fótons utilizados usualmente na IMRT (figura 8) (Eisbruch, 2009; Sasportas et al., 2013; Sharpe & Fenton, 2008; Vissink et al., 2010; Yamada, 2009; Water et al., 2011).

Utilizando um planeamento inverso, tal como na IMRT, a terapia de prótons de intensidade modulada (IMPT) pode melhorar o índice terapêutico da RT e trazer menos danos às glândulas salivares (Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014; Water et al., 2011). Alguns estudos, demonstraram uma redução significativa do risco de efeitos adversos (70% dos casos) (Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014; Water et al., 2011). Pensa-se que a utilização da IMPT irá conseguir preservar o sistema ductal das glândulas de uma forma mais eficaz. Este sistema ductal contém as células estaminais/progenitoras salivares, possibilitando uma melhoria da regeneração tecidual após a RT, melhorando o fluxo salivar a longo prazo (Vissink et al., 2014).

No entanto, como a IMPT é uma técnica recente que apenas começou a ser utilizada há poucos anos, os resultados a longo prazo deste tratamento clínico ainda não estão disponíveis. Os estudos realizados até hoje utilizam amostras reduzidas e tratam-se de observações a curto prazo. Mas a IMPT tem mostrado ser uma técnica bastante promissora (Eisbruch, 2009; Sasportas et al., 2013; Water et al., 2011). Atualmente, ainda só existem 25 hospitais com IMPT a nível mundial, em que 5 se localizam nos Estados Unidos, com mais 10 unidades planeadas (Eisbruch, 2009).

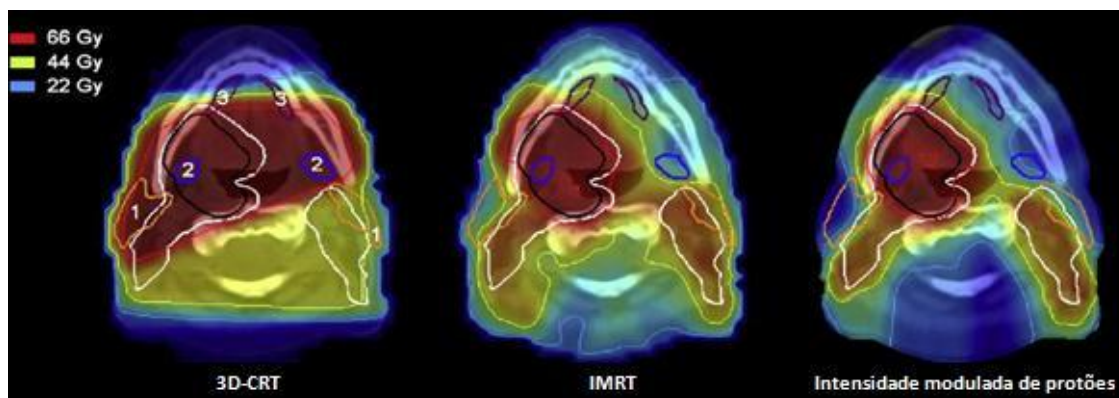


Figura 8 - Comparação de distribuições de doses de RT num caso de um CCP. 1-glândulas parótidas; 2-glândulas submandibulares; 3-glândulas sublinguais (adaptado de Water et al., 2011).

c.2) Outras

Outras partículas têm sido sugeridas para o tratamento dos CCP que incluem os neutrões, hélio, néon e o carbono. Estas partículas têm sido estudadas e revelam ser promissoras no seu tratamento. Em estudos acerca dos iões de carbono, estes mostraram vantagens em relação à sua eficácia biológica: doses mais pequenas de iões de carbono são utilizadas para alcançar o mesmo efeito biológico que os fotões. Esta eficácia depende não da radiosensibilidade das células mas sim do seu estado hipóxico. No entanto, estudos acerca destas partículas encontram-se numa fase muito inicial (Eisbruch, 2009; Sharpe & Fenton, 2008).

3.4 Xerostomia induzida pela Quimioterapia

A QT constitui um tratamento sistémico que consiste na administração de fármacos, citostáticos e citotóxicos, com o intuito de evitar a proliferação das células tumorais e/ou causar a sua destruição, aproveitando o ciclo celular tipicamente acelerado deste tipo de células, interferindo com a síntese e a transcrição do DNA (Lima, Andrade, Gomes, Geller & Batista, 2012; López, Esteve & Pérez, 2011; Martínez, Corcuera & Fónt, 2013). Os fármacos são aplicados em doses elevadas, intermitentes e podem ser utilizados um ou mais fármacos, no entanto a monoquimioterapia tem mostrado ser ineficaz na indução de respostas completas ou parciais significativas. Assim, a tendência atual é a poliquimioterapia, cujos objetivos passam por afetar populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizando a ação sinérgica dos fármacos, diminuindo o desenrolar de uma resistência aos mesmos e promovendo uma maior resposta da dose administrada e evitando o aparecimento de resistências. Existem ainda

aplicações da QT de modo intralesional com o intuito de diminuir a toxicidade sistémica própria destes agentes antineoplásicos (Gomes, Küstner, López, Zubeldia & Melcior, 2003; Martínez et al., 2013).

De acordo com a sua finalidade esta pode ser:

- Curativa - pretende conseguir o controlo total do tumor; não é utilizada nos CCP;
- Adjuvante - administrada em concomitância com a cirurgia ou a RT, com o objetivo de esterilizar as células locais ou circulantes e reduzir a incidência de metástases à distância;
- Neoadjuvante ou de indução - quando se pretende uma redução do tumor e é complementada com a cirurgia ou a RT;
- Paliativa - sem finalidade curativa. O seu objetivo passa unicamente por melhorar a QoL dos pacientes (Gomes et al., 2003; Lima et al., 2012).

Substâncias antineoplásicas que apresentem especificidade ainda não foram desenvolvidas. Como a QT procura erradicar todas as células que se dividem ativamente, as células normais que se multiplicam rapidamente tornam-se também suscetíveis aos seus efeitos. Assim, as células neoplásicas bem como as células normais do organismo são afetadas, gerando efeitos adversos severos. Entre as células não cancerígenas mais afetadas estão aquelas que contêm uma elevada capacidade replicativa, células jovens e pouco diferenciadas, como é o caso da medula óssea, dos folículos capilares e das células epiteliais da mucosa oral (Gomes et al., 2003; Jensen, Mouridsen, Reibel, Brüner & Nauntofte, 2008; Lima et al., 2012; López et al., 2011; López, 2014; Martínez et al., 2013).

Estes efeitos adversos são proporcionais às doses, ao regime e ao próprio agente antineoplásico aplicado, podem ser mais ou menos severos e ser classificados em agudos ou crónicos (Bonnot & Pillon, 2013; Jensen et al., 2008; Lima et al., 2012).

A cavidade oral é muito suscetível aos efeitos tóxicos da QT por ação direta ou indireta. Isto deve-se a inúmeros factores que incluem o elevado *turnover* celular da mucosa oral, a microflora oral complexa e diversa e o trauma dos tecidos orais que ocorre durante uma função oral normal (Buelvas & Pumalpa, 2011; López, 2014; Rico, Pardo, Gamarra, Ortega & Ospina, 2014). Sabe-se que cerca de 40% dos doentes oncológicos submetidos a terapia antineoplásica com QT sofrem de pelo menos uma complicação oral (Buelvas & Pumalpa, 2011).

As complicações orais da QT são ou um resultado da ação direta do fármaco na mucosa oral através da circulação sistémica, toxicidade estomatológica direta, ou uma

consequência indireta devido a ações não orais como uma supressão da medula óssea ou uma perda de células imunitárias induzida pelos fármacos quimioterápicos, toxicidade estomatológica indireta (Buelvas & Pumalpa, 2011; López et al., 2011; López, 2014; Morais et al., 2014; Rico et al., 2014). Além disso, os agentes antineoplásicos são muitas vezes secretados pela saliva, o que resulta numa exposição dos fármacos na cavidade oral (Morais et al., 2014). Em adição, a terapia antineoplásica e os medicamentos que são utilizados para o alívio dos sintomas da QT também apresentam efeitos adversos que podem influenciar a saúde oral e o bem-estar geral (Wilberg et al., 2014).

As complicações orais mais comuns são mucosites, infeções, alterações neurológicas e dentárias, disgeusia, hipossialia e xerostomia, cáries dentárias, hemorragias gengivais e osteonecrose. Os tecidos moles dos lábios, da mucosa oral, língua, palato mole e da faringe são as áreas mais afetadas (tabela 6) (Jensen et al., 2008; López et al., 2011; Wilberg et al., 2014). As células da mucosa oral são sensíveis ao efeito citotóxico da QT, que são responsáveis pelas complicações orais frequentes e potencialmente graves e por isso o aparecimento de mucosites é a complicação mais observada frequentemente com este tipo de tratamento. Esta alteração grave na mucosa oral pode mesmo levar a um risco de septicémia, sobretudo em doentes que não foram submetidos a uma higiene oral preventiva por parte do médico dentista (Bonnot & Pillon, 2013; Gomes et al., 2003; Rico et al., 2014). Estes problemas orais podem ainda originar um défice nutricional e uma redução na QoL, e requerem uma cooperação entre o médico dentista e a equipa de oncologia (Wilberg et al., 2014). Assim, previamente ao tratamento, é essencial avaliar a condição oral do paciente para estabilizar qualquer condição patológica oral. O tratamento do paciente oncológico deve ser visto de perspetivas preventivas e terapêuticas, de forma a minimizar o risco de complicações orais e sistémicas (López, 2014).

Entre os agentes mais frequentemente associados com as manifestações orais salientam-se o teniposido, paclitaxel, metotrexato, idarrubicina, epirrubicina, doxorubicina, cisplatina e a citarabina (Morais et al., 2014).

Quimioterapia		
Precoces	Imediatas	Tardias
Diarreia	Mucosites/Ulcerações/fendas labiais	Alopécia
Náuseas/vômitos	Infecções	Imunosupressão
Mal-estar	Hemorragias	Nefrotoxicidade
Artralgias	Dor orofacial	Neurotoxicidade
Excitação	Xerostomia	Miocardopatias
Enantemas	Mielosupressão	Toxicidade local

Tabela 6 - Complicações do tratamento de QT(adaptado de Martínez et al., 2013).

A principal causa da xerostomia é a RT da cabeça e do pescoço e esta relação encontra-se bem definida. A xerostomia induzida por radiação geralmente não é reversível e é permanente (Elting et al., 2013). Contudo, quanto à hipofunção salivar e à xerostomia provocada pelo tratamento com QT, os resultados mostram divergências (Jensen et al., 2008; Jensen et al., 2010).

Alguns autores afirmam que a QT pode levar ao aparecimento de uma diminuição temporária do fluxo salivar que resulta na sensação de boca seca (em cerca de 40% dos pacientes) e que recupera com a recuperação da medula óssea (Buelvas & Pumalpa, 2011; Lima et al., 2012; Martínez et al., 2013; López, 2014; Wilberg et al., 2014).

A xerostomia surge durante a QT e pode ser transitória e reversível (efeito agudo), geralmente 2 a 6 semanas após o término do tratamento, mas, dependendo da irradiação concomitante, pode ou não tornar-se permanente (Bonnot & Pillon, 2013; Lima et al., 2012; López et al., 2011).

O aparecimento deste sintoma tem sido associado à utilização de fármacos anticolinérgicos e ao uso da doxorrubicina (Buelvas & Pumalpa, 2011; López et al., 2011). Nos anticolinérgicos ocorre devido a uma competição com os recetores da acetilcolina, principalmente com o recetor muscarínico M3, inibindo assim a transmissão nervosa dos nervos parassimpáticos salivares. Estes nervos parassimpáticos são responsáveis pelo controlo das glândulas salivares principalmente sobre a estimulação gustatória e mastigatória: a sua inibição resulta numa diminuição da secreção salivar (Lima et al., 2012).

Um estudo em pacientes com leucemia sugeriu que o fluxo salivar total diminui poucos dias após o início da QT de indução e retorna aos valores base dentro de 2 semanas (Lula, Lula, Alves, Lopes & Pereira, 2007).

Em pacientes com tumores sólidos da mama, a QT provocou um decréscimo do fluxo estimulado e não estimulado durante a terapia até 6 meses após a mesma. Após os 6 meses, houve uma recuperação do fluxo até aos valores base 1 ano após a QT, mostrando uma reversibilidade deste efeito adverso. Cerca de 51% dos pacientes reportaram xerostomia durante a QT, apesar da maioria dos pacientes apenas reportar uma secura muito ligeira da boca durante o dia. (Jensen et al., 2008).

Contrariamente, outros autores afirmam que a xerostomia é das reações adversas orais menos prevalentes, quando surge é ligeira e por isso não é clinicamente significativa (Elting et al., 2013; Gomes et al., 2003; Rico et al., 2014).

Estudos com regimes de QT moderada e intensa para o tratamento de malignidades hematológicas não revelaram alterações na saliva estimulada e não estimulada durante, após algumas semanas e após alguns anos do término do tratamento (Jensen et al., 2008; Jensen et al., 2010).

Pacientes com linfomas que receberam altas doses de QT revelaram que o fluxo estimulado permanece inalterado, no entanto existe uma diminuição das imunoglobulinas na saliva enquanto que a albumina, um indicador de derrame do fluido intersticial para a saliva, sofreu um aumento comparativamente aos valores iniciais (Jensen et al., 2008).

Tem sido sugerido que pacientes que possuem um fluxo salivar baixo antes do início do tratamento, têm um risco superior de desenvolverem hipossalivação em resposta à QT e de ter um intervalo mais prolongado de recuperação (Jensen et al., 2010).

Outros estudos afirmam que a xerostomia tem uma relação com a toma de fármacos antieméticos que são administrados durante a QT para o controlo das náuseas e vômitos, que são dos principais efeitos tóxicos desta terapia (Lima et al., 2012).

De entre os vários estudos é sugerido que alguns pacientes podem sofrer temporariamente de hipossalivação e xerostomia durante e após a QT, enquanto que outros não são afetados por nenhuma delas. Esta falta de consenso na literatura deve-se a uma heterogeneidade no que diz respeito ao diagnóstico dos cancros, diferentes tipos, doses e regimes de QT, muitas vezes no mesmo estudo, diferentes períodos de estudo em relação à administração dos agentes antineoplásicos e número de ciclos realizado. Assim, é necessário distinguir entre regimes individuais de QT nos diferentes estudos

para se conseguir chegar a uma conclusão definitiva acerca dos efeitos da QT nas glândulas salivares (Jensen et al., 2008; Jensen et al., 2010).

3.5 Xerostomia na Quimioradioterapia

Apesar do que foi mencionado anteriormente, a QT de forma isolada não é usual no tratamento primário dos carcinomas das células escamosas da cabeça e do pescoço. Apenas é utilizada para o tratamento dos CCP localmente avançados e em concomitância com a RT, situações nas quais a QRT se tornou no tratamento *standard* para muitos clínicos (Buelvas & Pumalpa, 2011; Hey et al., 2009; Klein et al., 2014; Miah et al., 2013b; Nuyts et al., 2009; Nwizu, Ghi, Cohen & Paccagnella, 2012). Acredita-se que a atividade local antitumoral da RT é potenciada pela utilização simultânea dos agentes quimioterápicos como radiosensibilizadores e a actividade sistémica da QT pode erradicar possíveis metástases fora do campo de radiação (Buelvas & Pumalpa, 2011; Jain, Kumar, Pai & Parikh, 2008).

Existem várias abordagens na combinação da QT com a RT: QT de indução (previamente à RT), adjuvante ou sequencial (após a QT) e concomitante (Jain et al., 2008). No entanto, a QT de forma concomitante tem mostrado ser mais eficaz que a QT de indução no que diz respeito ao controlo do tumor (Jain et al., 2008; Nwizu et al., 2012).

Geralmente, a QRT é a primeira opção quando se pretende uma preservação dos órgãos, que caso contrário não era conseguido com a cirurgia, e em tumores irresectáveis (Jain et al., 2008; Klein et al., 2014).

Os CCP avançados surgem em 60% dos pacientes diagnosticados e têm um prognóstico reservado. É estimado que 50-60% dos pacientes sofram recorrências dentro de 2 anos e 20-30% desenvolvam metástases (Jain et al., 2008). A adição da QT resulta em melhorias significativas no que diz respeito ao controlo locoregional do tumor e à sobrevivência comparativamente à RT isolada. Esta adição leva a uma redução de 19% do risco de morte e uma melhoria de 8% da taxa de sobrevivência aos 5 anos (Buelvas & Pumalpa, 2011; Hey et al., 2009; Klein et al., 2014; Miah et al., 2013b; Nuyts et al., 2009; Nwizu et al., 2012; Veldt et al., 2013).

Os fármacos quimioterápicos mais utilizados no tratamento da cabeça e do pescoço são a bleomicina, a cisplatina, o metotrexato, o 5-fluorouracilo, a vimblastina e a ciclofosfamida (Gomes et al., 2003; López et al., 2011).

A informação acerca do efeito concomitante da QRT na função das glândulas parótidas tem-se revelado inconsistente e dispersa. O número de estudos disponíveis acerca desta problemática é bastante pequeno e limitado (Hey et al., 2009; Klein et al., 2014; Miah et al., 2013b). Um estudo demonstrou a presença de docetaxel nas glândulas parótidas e submandibulares. Assim, é concebível que a QT possa ter alguma influência sobre a xerostomia induzida por radiação em pacientes com CCP (Veldt et al., 2013).

Miah e os seus colaboradores (2013), realizaram um estudo com o objetivo de verificar qual o efeito da adição da QT na função das glândulas salivares e na incidência de xerostomia nos pacientes com CCP localmente avançados. No seu estudo estabeleceram uma comparação entre um grupo de pacientes sujeito a IMRT isolada e um grupo sujeito a QT concomitante (QT-IMRT). O segundo grupo recebeu QT indutora com cisplatina e 5-fluorouracil. No seu estudo verificaram que a adição de QT indutora não revelou diferenças significativas do grupo que recebeu IMRT isolada. Não foi demonstrada diferença durante a terapêutica, aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento entre os dois grupos, e a presença de hipossalivação e de xerostomia deveu-se ao tratamento de RT em si. Não se verificou nenhum efeito adicional da QT de indução na toxicidade das glândulas salivares durante o curso da RT (Miah et al., 2013b).

Um estudo realizado por Travedi et al. (2008), mostrou que as maiores queixas dos pacientes submetidos a QRT para o tratamento de carcinomas da laringe diziam respeito à qualidade da voz (dificuldade em falar) e sensação de boca seca (Travedi, Swaminathan, Thankappan, Kuriakose & Lyer, 2008).

Hey e os seus colaboradores (2009), realizaram um estudo para avaliar a influência da adição concomitante da cisplatina ao tratamento de RT no que diz respeito à probabilidade de complicação dos tecidos das glândulas parótidas. Este estudo baseou-se numa amostra de dois grupos: o primeiro sujeito apenas a RT e o segundo sujeito a QRT. Os autores afirmaram que a adição da cisplatina levou a uma diminuição da dose de tolerância às glândulas parótidas de 6 a 7 Gy. Na literatura tem sido descrito que a dose de tolerância das glândulas parótidas à radiação é de 26 Gy. Assim, com a adição da cisplatina, essa dose diminuiu para 20 Gy, o que indica que a cisplatina provocou uma radiosensibilidade das glândulas parótidas (Hey et al., 2009).

Doornaert e os seus colaboradores (2013), realizaram um estudo com o intuito de observar os efeitos da adição de QT de indução ao tratamento de carcinomas da orofaringe com RT, quanto ao controlo do tumor e quanto aos órgãos em risco. Neste estudo, os autores verificaram que a QT de indução levou a uma redução do volume do

tumor e conseqüentemente a uma modificação no seu delineamento antes e após a QT indutora. No que diz respeito à toxicidade com o aparecimento de xerostomia, os autores não verificaram alterações significativas após o término da QT indutora e antes do início das sessões de RT, o que sugere que o aparecimento de xerostomia se deve sobretudo à administração de radiação nas glândulas salivares (Doornaert et al., 2013). A falta de estudos que comparem grupos de pacientes tratados com RT e pacientes tratados com QRT torna difícil delinear uma conclusão acerca do efeito aditivo da QT no aparecimento da xerostomia. Existe a necessidade da realização de mais estudos comparativos (Klein et al., 2014).

3.6 Impacto na saúde oral e qualidade de vida

Os doentes oncológicos sofrem mudanças dramáticas nas suas vidas após o seu diagnóstico. Durante o tratamento, estes pacientes estão dispostos a passar por inúmeras situações desconfortáveis a fim de se tornarem livres da doença. A xerostomia tem um papel predominante nas alterações da vida do doente com CCP. Como já referido, a saliva é responsável por inúmeras funções, contribuindo para a homeostase da cavidade oral. Uma vez comprometidas, surgem inúmeros sinais e sintomas na cavidade oral que afetam a QoL do doente juntamente com o próprio sintoma de boca seca (tabela 7) (Cotrim et al., 2013; Klein et al., 2014).

Segundo Jensen et al. (2010), a QoL aplicada aos doentes oncológicos pode ser descrita como a “avaliação do paciente e satisfação com seu nível atual de funcionamento em comparação com o que é percebido como possível ou ideal” (Jensen et al., 2010). Assim, o impacto da hipofunção salivar e da xerostomia na QoL é afetada pelas expectativas do paciente e pelas mudanças na forma como o paciente avalia o bem-estar geral ao longo do tempo. Estes pacientes aceitam que a hipofunção salivar e a xerostomia são inevitáveis após o tratamento e por isso ajustam as suas expectativas (Jensen et al., 2010; Klein et al., 2014; Mravak-Stipetić, 2012).

Os sinais e sintomas da xerostomia incluem dificuldades na fala, na formação e no transporte do bolo alimentar, na mastigação e na deglutição (disfagia). Nos pacientes portadores de próteses dentárias, estas tornam-se soltas e mal adaptadas provocando dificuldades na sua utilização. A falta de lubrificação das próteses resulta em úlceras traumáticas dolorosas na mucosa e uma suscetibilidade aumentada a infeções fúngicas como a candidíase (Freitas et al., 2011; Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-

Stipetić, 2012; Murphy & Gilbert, 2011; Plemons et al., 2014). Para estes pacientes foram descritas duas soluções: a confecção da prótese num material flexível e borrachóide que provoque menores danos à mucosa, ou a incorporação na prótese de reservatórios que contêm substitutos salivares, assegurando alguma lubrificação dos tecidos orais. Esta última prótese é produzida com os materiais convencionais e pode ser facilmente higienizada pelo paciente (Mravak-Stipetić, 2012).

A mucosa oral torna-se seca, atrófica e eritematosa, sensível, propensa a lesões e inflamações, com perda de brilho, palidez e adelgaçamento. A língua torna-se seca, fissurada, lobulada e com perda de papilas, e os lábios secos, com fissuras e cracks ou ainda com a presença de quelite angular nas comissuras labiais (Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014). Lesões traumáticas podem ser visíveis na mucosa oral e nos bordos laterais da língua.

Os pacientes com xerostomia queixam-se frequentemente de dor, desconforto oral e sensação de boca ardente, principalmente na mucosa e na língua, que se acentua progressivamente a partir do meio-dia e atinge o seu pico durante a noite (Gallardo, 2008; Plemons et al., 2014).

Ocorre também alteração do paladar (disgeusia): os pacientes sentem um sabor metálico que altera sensivelmente a quantidade e a qualidade dos alimentos ingeridos, pelo que passam a preferir um consumo de alimentos ricos em açúcar. Apresentam também queixas de halitose que se deve sobretudo a uma dificuldade no transporte dos alimentos para a cadeia digestiva, o que faz com que os restos alimentares permaneçam na boca, e a resíduos provenientes da destruição dos tecidos orais (Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014).

Os pacientes com boca seca estão mais suscetíveis a infeções fúngicas (candidíase) especialmente na língua e no palato, devido ao aumento das propriedades adesivas das leveduras às células epiteliais pela falta de saliva. A candidíase oral é sobretudo comum em pacientes submetidos a RT da cabeça e do pescoço, pois as mudanças quantitativas e qualitativas da saliva potenciam esta infeção tanto nos pacientes dentados como edêntulos, favorecendo a colonização das espécies *Candida*, em particular *Candida albicans*. Existe também uma maior suscetibilidade para o aparecimento de cáries dentárias, a consequência mais comum de uma hipofunção salivar, em especial cervicais e radiculares, e as coroas dentárias têm maior risco de fratura (Cacelli et al., 2009; Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-Stipetić, 2012; Murphy & Gilbert, 2011; Plemons et al., 2014). Este risco de cáries deve-se à diminuição do fluxo salivar

que reduz a capacidade tampão da saliva e por sua vez o pH salivar, tornando mais difícil a neutralização dos ácidos e ocorrendo uma desmineralização com maior facilidade. Por outro lado, a xerostomia é muitas vezes aliviada com o consumo de alimentos e bebidas cariogênicas. Uma vez que estes fatores ocorrem simultaneamente, existe um desequilíbrio nos processos de desmineralização-remineralização com uma fraca capacidade de remineralização resultando no aparecimento de cáries (Hopcraft & Tan, 2010).

As mucosites orais são bastantes comuns na QT bem como na RT, surgindo como um efeito direto destas terapias na mucosa oral. No entanto, os distúrbios salivares durante a terapêutica facilitam o seu aparecimento conjuntamente com uma contagem baixa de neutrófilos (Jensen et al., 2003).

Ocorre também um agravamento das lesões dentárias de abrasão e erosão e um agravamento da doença periodontal (Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014). A saliva não tem uma influência direta nos patogénios das bolsas periodontais, uma vez que existe um fluxo de saída do fluído crevicular e os componentes antibacterianos salivares não afetam as bactérias que residem nas bolsas periodontais. Porém, em pacientes com um fluxo salivar baixo, a clearance bacteriana encontra-se reduzida, existindo uma maior colonização bacteriana dos tecidos (Hopcraft & Tan, 2010).

Por vezes, pode surgir um alargamento das glândulas salivares resultante de sialoadenites (Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014).

Existem ainda consequências extraorais: a disfunção das glândulas salivares facilita o aparecimento de faringites, laringites, rouquidão, tosse seca e dificuldade na expetoração. O ressecamento nasal favorece a formação de crostas, epistaxis e diminuição da capacidade olfativa. Também podem surgir sintomas gastrointestinais como a dispepsia e obstipação.

Esta combinação de fatores pode resultar num decréscimo do *intake* nutricional e perda de peso, tornando-se um problema de saúde geral nalguns pacientes (Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Klein et al., 2014; Murphy & Gilbert, 2011; Plemons et al., 2014).

A xerostomia está relacionada com todos estes sinais e sintomas orais afetando negativamente a QoL dos pacientes e acarretando consigo uma forte componente psicológica que altera os comportamentos diários de todos os que são por ela afetados

(Cotrim et al, 2013; Gallardo, 2008; Hopcraft & Tan, 2010; Klein et al., 2014; Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014). Os pacientes com boca seca têm dificuldade na ingestão de alimentos, retiram menor prazer da comida, demoram mais tempo a terminar as refeições que as restantes pessoas, sentem-se desconfortáveis com a sua aparência e saúde dentária e evitam sorrir. Evitam também conversar com medo de não serem percebidos (Cotrim et al., 2013; Hopcraft & Tan, 2010). Todos estes fatores provocam stress e tensão psicológica, insónias, fadiga, dificuldades em relaxar, constrangimento, incapacidade e baixa autoestima (Hopcraft & Tan, 2010; Klein et al., 2014; Murphy & Gilbert, 2011).

A xerostomia constitui um novo problema na vida dos pacientes com CCP. Ao conjunto de sinais e sintomas que advêm desta problemática é atribuída a designação de síndrome de xerostomia (Bhide et al., 2009; Klein et al., 2014; Murphy & Gilbert, 2011).

Dentes
<ul style="list-style-type: none">- Aumento de incidência de cáries (cervicais e radiculares)- Desmineralização do esmalte (white spots)- Lesões de erosão e atrição mais pronunciadas- Aumento da acumulação de placa dentária- Aumento da hipersensibilidade dentária
Mucosa Oral
<ul style="list-style-type: none">- Mucosites- Descamação da mucosa- Mucosa atrofica- Estomatite alérgica ou por contacto- Candidíase oral recorrente- Ulcerações traumáticas na mucosa oral ou nos bordos laterais da língua ou ambos- Sensação dolorosa de boca ardente (intolerância a bebidas e alimentos picantes, amargos ou salgados)- Inflamação gengival e eritema oral generalizado
Língua
<ul style="list-style-type: none">- Língua seca, fissurada e lobulada- Atrófica- Eritematosa- Perda de papilas
Lábios
<ul style="list-style-type: none">- Secos- Descamados- Fissurados e com cracks- Quelite angular

Glândulas Salivares Major
<ul style="list-style-type: none"> - Baixo fluxo salivar e saliva espessa e viscosa - ‘Pool’ salivar no pavimento da boca ausente ou reduzido - Inchaço ou alargamento das glândulas - Infecções recorrentes nas glândulas salivares (sialoadenites)
Cavidade oral
<ul style="list-style-type: none"> - Reações alérgicas ou por contacto - Halitose - Dificuldades na fala, mastigação ou deglutição (disfagia) - Acumulação de placa - Clearance oral reduzida - Paladar alterado (disgeusia) - Retenção de alimentos e detritos nos dentes, língua ou ao longo das margens gengivais
Outros
<ul style="list-style-type: none"> - Deficiências nutricionais (manifestada como desidratação, perda de peso, aumento da sede, alterações nas preferências de alimentos e bebidas)

Tabela 7 - Manifestações clínicas da xerostomia por hipossalivação (adaptado de Plemons et al., 2014).

3.7 Diagnóstico

A informação acerca da severidade da xerostomia não é simples. São necessárias medidas standardizadas para comparar a eficácia das intervenções preventivas ou curativas. O diagnóstico definitivo da xerostomia compreende tanto métodos objetivos como métodos subjetivos (anexo 4). Não é claro qual dos métodos reflete de forma mais precisa o impacto da xerostomia no bem-estar do paciente e na sua saúde (Monasterios & Llabrés, 2014).

3.7.1 História Clínica

Uma avaliação adequada do paciente que inclua uma história médica completa de forma a identificar condições sistémicas, tratamentos, em especial radio e quimioterapia, medicamentos que podem causar xerostomia, bem como uma história dentária detalhada são essenciais para o diagnóstico de xerostomia. A queixa principal do doente deve ser explorada com detalhe (Napenas et al., 2009; Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014).

A medição do fluxo salivar é sempre aconselhada para o estudo da xerostomia. No entanto, trata-se de um sintoma subjetivo. Assim, na avaliação da história clínica do paciente é imprescindível o uso de questionários, realizados no início e no curso da

terapêutica de maneira a avaliar e acompanhar a evolução deste sintoma. Novos questionários estão continuamente a ser desenvolvidos (Mata et al., 2012; Napenas et al., 2009; Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014; Sasportas et al., 2013).

Vários autores sugerem que uma resposta afirmativa a uma destas perguntas é associada a uma redução do fluxo salivar ou sensação de boca seca:

“Costuma beber líquidos para conseguir engolir os alimentos secos?”

“Sente a boca seca enquanto come uma refeição?”

“Tem dificuldade em engolir alimentos?”

“A quantidade de saliva na sua boca parece ser pouca, muita ou não se apercebe disso?” (Napenas et al., 2009; Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014).

As queixas incluem uma sensação de secura ao despertar e à noite; uso de pastilhas de mascar ou doces para estimular fluxo salivar; e um copo de água à beira da cama durante a noite. Todas estas são queixas comuns, mas não significa que exista de facto uma hipofunção salivar (Napenas et al., 2009).

Atualmente, existe um questionário validado e utilizado em Portugal: o XI-PL (*xerostomia inventory-portuguese version*), traduzido e estudado pelo Instituto Português de Reumatologia. Corresponde a uma adaptação de um questionário desenvolvido em 1999 por Thomson, no Reino Unido. O XI-PL compreende 11 itens que abrangem aspetos vivenciais e comportamentais da xerostomia (Mata et al., 2012):

- 1) Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos
- 2) Sinto a boca seca durante as refeições
- 3) Levanto-me de noite para beber
- 4) Sinto a boca seca
- 5) Tenho dificuldade em comer alimentos secos
- 6) Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca
- 7) Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
- 8) Sinto a pele da cara seca
- 9) Sinto os olhos secos
- 10) Sinto os lábios secos
- 11) Sinto o interior do nariz seco

A cada um dos itens é atribuída uma pontuação pelo paciente que varia entre 1 (Nunca) e 5 (Com frequência). O somatório final da pontuação pode variar de 11 a 55. Pontuações mais altas implicam um grau de severidade de xerostomia maior: 11 representa xerostomia ligeira e 55 xerostomia severa (Mata et al., 2012).

O questionário mostrou ter um conteúdo aceitável, uma construção longitudinal válida, capacidade de resposta, estabilidade temporal e tem sido cada vez mais utilizado na clínica e em estudos de investigação (Mata et al., 2012).

Para além de questionários, alguns clínicos, no sentido de documentarem a sensação da boca seca, recorrem também a uma escala visual analógica (VAS) ordenada e graduada de 0 (ausência de sensação de boca seca) a 10 (secura da boca severa) (Monasterios & Llabrés, 2014; Navazesh & Kumar, 2008).

A história clínica deve ser acompanhada da realização de uma inspeção cuidadosa dos tecidos moles e duros da cavidade oral do paciente de forma a despistar sinais que possam indicar a presença de hipossalivação e boca seca (Jiménez et al., 2009; Napenas et al., 2009).

3.7.2 Exame Clínico

O exame da cabeça e do pescoço tanto extra como intraoral é de extrema importância na identificação da presença ou da ausência de saliva, bem como na obtenção de uma ideia inicial acerca da quantidade e qualidade da mesma (Plemons et al., 2014).

O clínico deve proceder à palpação das glândulas salivares major de forma a identificar massas, inchaços, tumefação, constatando a consistência da glândula contralateral, podendo ser uni ou bilateral e extra ou intraoral, a diferença de temperatura, dor, superfície lisa ou irregular, firmes ou não, móveis ou aderidas a planos profundos com líquido contido ou não (Monasterios & Llabrés, 2014; Plemons et al., 2014).

O exame clínico deve abranger tanto os tecidos duros como moles. Nesta avaliação podem ser encontrados lábios descamados e com fendas; uma mucosa oral brilhante ou descolorada, desidratada, atrofiada e fissurada; língua despapilada, avermelhada e fissurada; ausência de acumulação de saliva no pavimento da boca (*'pool'* salivar); e halitose (Napenas et al., 2009).

A qualidade da saliva também consegue ser avaliada nesta primeira observação: se tem uma consistência mais viscosa pode significar uma hipofunção salivar (Napenas et al., 2009). O clínico deve examinar os quatro orifícios principais dos ductos salivares das glândulas major: dois das parótidas (ductos de Sténon ao nível dos segundos molares superiores) e dois das submandibulares (no pavimento da boca). Durante a inspeção dos ductos, deve ainda avaliar se estes estão tumefactos, dilatados ou obstruídos (Monasterios & Llabrés, 2014). Um exsudado turvo ou pulurento de saliva expelida por

esses ductos principais pode implicar uma infecção das glândulas salivares major (Napenas et al., 2009).

A presença de candidíase oral ou quelite angular também pode ser observada nestes pacientes e detetada durante o exame clínico para posteriormente ser confirmada com exames microbiológicos. É ainda indispensável avaliar a presença de cáries tratadas ou não tratadas, dado que são mais frequentes nestes pacientes, bem como gengivites ou resseções gengivais. O aumento uni ou bilateral das glândulas salivares também pode indicar hipossalivação bem como infecções bacterianas ou virais (Napenas et al., 2009).

3.7.3 Exames Complementares de Diagnóstico

Sialometria

A recolha de saliva é algo fácil de realizar num ambiente clínico (figura 9) (Plemons et al., 2014). Embora as evidências acerca da eficácia da avaliação clínica da secreção oral sejam limitadas, a avaliação sialométrica periódica fornece uma ferramenta na monitorização do sintoma de boca seca (Plemons et al., 2014).

Pode ser feita através da recolha de saliva total ou de uma glândula específica. A recolha da saliva total é mais utilizada que a amostra individualizada de cada glândula major por uma maior facilidade da sua colheita. A amostra da saliva total pode ser efetuada com ou sem estímulo, em que a primeira reflete sobretudo a glândula parótida, e a segunda as glândulas submandibulares/sublinguais. É importante lembrar que a recolha da saliva não estimulada deve preceder sempre a recolha da saliva estimulada (Falcão, et al., 2013; Levine, 2011; Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014).

A sensação de boca seca é sentida quando o fluxo salivar não estimulado se encontra reduzido a 45-50% do seu volume inicial. A hipossalivação é definida quando a saliva total em repouso é menor ou igual a 0,1ml/min e/ou a saliva total estimulada é menor a 0,7ml/min (tabela 8) (Falcão et al., 2013; Gallardo, 2008; Jensen et al., 2010).



Figura 9 - Materiais necessários para os protocolos das medições sialométricas do fluxo salivar estimulado e não estimulado: tubos com medidas standardizadas, funis, uma pastilha de base inerte (parafina), doces sem açúcar (Navazesh & Kumar, 2008).

a) Fluxo salivar total não estimulado

A saliva não estimulada é coletada através da salivacção (*'drooling'*) do paciente. Na hora prévia à recolha, o paciente é aconselhado a não realizar higiene oral, ingerir qualquer alimento ou bebida, fumar e mascar pastilhas, e que durante a recolha deve evitar qualquer movimento com a boca. Inicialmente é pedido ao paciente para engolir a saliva que tem na boca e de seguida inclinar a sua cabeça para a frente, permanecendo sempre com os olhos abertos e a boca ligeiramente aberta de forma a que a saliva seja drenada para o funil e para o recipiente estéril. Esta recolha é realizada durante 5 minutos. No final, o paciente deve colher a saliva que permaneceu no interior da sua boca ao cuspir rapidamente para o tubo (Falcão et al., 2013; Jensen et al., 2010; Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014).

b) Fluxo salivar total estimulado

A colheita desta saliva é realizada através da estimulação das glândulas salivares (mastigar uma pastilha de parafina ou por de estímulos gustatórios como o ácido cítrico – colocação de uma gota na língua), sendo de seguida recolhida para um recipiente esterilizado (Levine et al., 2011; Plemons et al., 2014).

O paciente deve permanecer imóvel durante a recolha. Inicialmente, deve inclinar a sua cabeça para a frente sobre o funil e engolir a saliva que tem na sua boca (no tempo inicial). De seguida é dada ou uma pastilha inerte de parafina ou um doce sem açúcar. Este estimulante deve ser mastigado aproximadamente 70 vezes por minuto. No final de cada minuto, é pedido ao paciente para cuspir a saliva para o tubo sem engolir. A saliva

dos primeiros dois minutos é ignorada e é contabilizada a saliva dos 5 minutos seguintes. No último minuto, o paciente cospe a saliva que tem na boca bem como a pastilha, que é depois removida do tubo antes da saliva ser pesada e medida. A única exceção dá-se quando a boca do paciente é muito seca. Neste caso, pesamos o tubo com a pastilha no seu interior antes e depois do procedimento (Falcão et al., 2013; Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014).

Taxa de fluxo de saliva total (mL/min)	Muito baixa	Baixa	Normal
Sem estímulo	<0,1	0,1-0,25	>0,25
Com estímulo	<0,7	0,7-1,0	>1,0

Tabela 8 - Classificação da taxa de fluxo de saliva total estimulada e não estimulada (adaptado de Falcão et al., 2013).

c) Recolha do fluxo salivar individual de cada glândula salivar

c.1) Glândula parótida

A recolha do fluxo salivar da parótida é realizada na cavidade oral através do canal de Stenon, na vizinhança da papila parótida junto aos segundos molares superiores e é utilizado um copo de Lashley modificado ou um coletor Carlson-Crittenden (figura 10) (Levine, 2011; Navazesh & Kumar, 2008).



Figura 10 - Aparelho de Carlson-Crittenden modificado (adaptado de Navazesh & Kumar, 2008).

c.2) Glândula submandibular ou sublingual

As secreções salivares das glândulas submandibulares e sublinguais são realizadas na cavidade oral através do orifício do canal de Wharton que se encontra no pavimento da boca. Nesta recolha é utilizado o coletor Wolff (figura 11) (Navazesh & Kumar, 2008).



Figura 11 - Aparelho coletor de Wolff para a coleta de saliva das glândulas submandibulares e sublinguais (adaptado de Navazesh & Kumar, 2008).

As secreções das glândulas salivares minor não têm aplicação clínica devido à complexidade da sua recolha (Navazesh & Kumar, 2008).

Outros métodos complementares de diagnóstico frequentemente utilizados no diagnóstico da xerostomia e hipossalivação são: sialografia, biópsia das glândulas salivares minor, cintilografia, radiografias simples, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ecografia e testes sanguíneos (anexo 5) (Gallardo, 2008; Jiménez et al., 2009; Monasterios & Llabrés, 2014; Napenas et al., 2009; Plemons et al., 2014).

3.8 Prevenção

A abordagem mais atrativa da xerostomia no caso de pacientes com CCP passa por evitar a sua ocorrência em primeiro lugar. Isto porque o seu tratamento é difícil, essencialmente paliativo e apenas podemos oferecer um alívio. Desta forma, a prevenção torna-se essencial (Buchali et al., 2013; Sasportas et al., 2013; Sood et al., 2014). As estratégias preventivas têm como objetivo principal a limitação dos danos causados às glândulas salivares, sendo possível diminuir o risco de aparecimento de xerostomia. Várias abordagens foram investigadas para a prevenção da xerostomia que incluem três grupos principais: a utilização de agentes citoprotetores, abordagens cirúrgicas e técnicas de RT preservadoras da parótida (anteriormente abordadas) (tabela 9) (Murphy & Gilbert, 2011; Porter et al., 2010).

Estratégias de prevenção da xerostomia induzida por radiação
Regimes de radioterapia convencional ipsilateral
IMRT e 3D-CRT
Citoprotetores
Transferência cirúrgica de glândulas salivares

Tabela 9 - Estratégias de prevenção da xerostomia induzida por radiação (adaptado de Porter et al., 2010).

3.8.1 Citoprotetores

Os citoprotetores procuram diminuir a taxa de complicações, melhorando a terapêutica. Envolve o uso agentes biológicos para a proteção dos tecidos normais contra os danos causados pelo tratamento antineoplásico (Murphy & Gilbert, 2011; Shiboski et al., 2007). Existem vários citoprotetores atualmente sob investigação. Destes, a amifostina é o mais estudado e aceite na prevenção da xerostomia induzida por radiação (Murphy & Gilbert, 2011).

a) Amifostina

Atualmente a amifostina (Ethyol®) é o único citoprotetor que foi aprovado pela FDA (1995) para a prevenção da xerostomia em pacientes tratados para os carcinomas das células escamosas da cabeça e do pescoço (Cotrim et al., 2013; Sasportas et al., 2013; Shiboski et al., 2007). Uma radioproteção direta de uma maneira clássica pode ser alcançada através da sua administração sistémica durante o tratamento com RT (Jensen et al., 2010b; Vissink et al., 2010).

A amifostina (WR-2721) é um pró-fármaco que consiste num tiofosfato orgânico que é desfosforilado para o seu metabolito ativo, o WR-1065, através das fosfatases alcalinas das membranas plasmáticas. Sendo as fosfatases alcalinas as responsáveis pela sua conversão, a eficácia da amifostina é dependente destas enzimas. Após a conversão, a sua forma ativa entra nas células e nos respetivos núcleos, onde atua como um potente protetor contra os radicais livres que são libertados durante o tratamento com radiação ionizante (Bidhe et al., 2009; Cotrim et al., 2013; Dirix et al., 2006). Este citoprotetor protege preferencialmente os tecidos normais em oposição aos tumorais por duas razões: uma escassez relativa das fosfatases alcalinas nos tumores comparativamente às células normais e condições acídicas presentes no microambiente dos tumores que inibem a ativação da amifostina pelas fosfatases alcalinas, dado que estas enzimas são

mais eficazes no ambiente alcalino dos tecidos normais. É considerada um protetor salivar eficaz por se concentrar activamente nas glândulas salivares, tornando-as menos radiosensíveis (Cotrim et al., 2013; Dirix et al., 2006; Jensen et al., 2010b).

Devido à sua curta semi-vida, é usualmente administrada nos 15-30 minutos prévios a cada sessão de RT a doses de 200mg/m² via intravenosa, e 500 mg via subcutânea (Bhide et al., 2009; Porter et al., 2010; Sasportas et al., 2013).

Alguns estudos reportaram que o efeito da amifostina era bastante benéfico tanto na xerostomia aguda como na tardia (Jensen et al., 2010b; Sasportas et al., 2013; Shiboski et al., 2007). A amifostina reduz significativamente a xerostomia aguda de grau maior ou igual a 2 de 78% para 51% e reduz a xerostomia crónica maior ou igual a 2 de 57% para 34% até 2 anos após o tratamento, sem alterar o controlo da doença ou a sobrevivência (Dirix et al., 2006; Sasportas et al., 2013). Outro estudo demonstrou que a amifostina reduziu significativamente o desenvolvimento de xerostomia aguda maior ou igual a grau 2 em 76% e o risco de xerostomia crónica maior ou igual a grau 2 em 67% em pacientes que receberam RT (Dirix et al., 2006; Shiboski et al., 2007).

Porém, a administração concomitante da amifostina com a QRT é controversa e não é utilizada clinicamente. Existem poucos estudos até à data acerca desta aplicação e não foram demonstrados benefícios no seu uso (o que talvez se deva a uma necessidade de doses mais elevadas) (Bidhe et al., 2009; Cotrim et al., 2013; Shiboski et al., 2007).

Recentemente, a administração subcutânea da amifostina mostrou concentrações do metabolito ativo no soro semelhantes à administração intravenosa.

Os seus efeitos adversos incluem náuseas e vômitos (efeitos major), hipotensão transitória e reações alérgicas e são acentuados na administração intravenosa, podendo ser reduzidos na administração subcutânea, que parece ser melhor tolerada pelos pacientes (Jensen et al., 2010b; Shiboski et al., 2007; Vissink et al., 2010). Porém, mesmo com a administração subcutânea, cerca de 10% dos pacientes apresenta náuseas e vômitos, enquanto que efeitos severos como a hipotensão transitória e reações alérgicas não foram observados (Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2010b). As náuseas e vômitos (emese) podem ser controlados com o uso concomitante de fármacos anti-eméticos. Mesmo assim, cerca de 21% dos pacientes desistem da continuação do uso da amifostina devido a estes efeitos (Dirix et al., 2006; Sasportas et al., 2013).

Em relação à amifostina subsiste ainda uma preocupação teórica: se não terá também um efeito protetor sobre o tumor durante o tratamento anti-neoplásico. No entanto, não existe evidência científica a favor desta hipótese (Cotrim et al., 2013; Jensen et al.,

2010b; Sasportas et al., 2013; Shiboski et al., 2007; Vissink et al., 2010). Muitos médicos oncologistas evitam a administração de amifostina devido à falta de consenso de que os benefícios causados às glândulas salivares superem os seus efeitos adversos (Bidhe et al., 2009; Sasportas et al., 2013).

b) Tempol

O tempol é um citoprotetor emergente e tem demonstrado através de estudos em modelos de ratos, que tanto a sua administração sistémica (intravenosa e subcutânea) como tópica (bochechos e gel), pode conferir uma proteção às glândulas salivares, preservando o seu fluxo e consequentemente as queixas de xerostomia durante o tratamento. Este citoprotetor constitui um radical livre de nitróxido estável e têm-lhe sido atribuídos vários mecanismos de ação: imita a actividade da superóxido dismutase; oxida os metais de transição e elimina os radicais livres provocados pela radiação (Cotrim et al., 2013; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

A sua forma em gel, MTS-01, tem sido associada através de estudos clínicos à prevenção da alopecia e da dermatite resultante da radiação. Não estão disponíveis estudos clínicos humanos acerca do seu efeito na xerostomia (Sasportas et al., 2013).

3.8.2 Transferência cirúrgica das glândulas salivares (Glandopexy)

Uma abordagem na prevenção da xerostomia é a transferência cirúrgica de glândulas salivares, dado que uma glândula salivar não irradiada constitui a melhor profilaxia. Esta técnica é realizada em pacientes que apresentam nódulos linfáticos cervicais negativos e efetuam cirurgia do tumor primário (em que a cirurgia é aproveitada para a transferência aumentando o seu tempo em 45 minutos) e que no pós-operatório irão receber RT (Sood et al., 2014; Vissink e tal., 2010; Vissink et al., 2014; Zhang et al., 2014). O procedimento consiste na transferência de uma glândula submandibular (a contralateral ao tumor) para a região submentoniana debaixo do músculo digástrico e ligando-a à artéria e veia facial, ficando a glândula fora do campo de radiação (figura 12) (Sood et al., 2014; Vissink et al., 2014; Zhang et al., 2014). O músculo milohioideu é cortado para permitir a reposição do ducto submandibular. A glândula é ancorada no local com suturas reabsorvíveis e clips de titânio que permitem a sua fácil identificação durante o planeamento da RT (Vissink et al., 2014). A região submentoniana, na maioria dos casos, é poupada à radiação, e assim, esta glândula recebe apenas 5% do

total de dose de radiação (3 a 3,35 Gy) ficando livre de danos (Sood et al., 2014; Zhang et al., 2014).

Esta técnica é utilizada em pacientes que recebem RT pós-operatória, mas nem sempre é fácil prever quais os que vão necessitar de RT e alguns podem inclusive recusar a continuação do tratamento, além de que noutros pacientes o espaço submentoniano pode não conseguir ser protegido por se encontrar próximo do tumor. Estas limitações são importantes dado que este método de prevenção é inútil se os pacientes forem submetidos à transferência da glândula, sem radioterapia subsequente ou sem poupar a glândula transferida da sua irradiação (Dirix et al., 2006).

Os resultados da transferência da glândula submentoniana na prevenção da xerostomia são bastante convincentes: os pacientes não têm ou têm queixas mínimas de xerostomia e a preservação da glândula submandibular é viável devido à sua secreção seromucosa contribuindo tanto para a saliva estimulada como não estimulada (Dirix et al., 2006; Vissink et al., 2014).

Zhang e os seus colaboradores (2014) observaram que as queixas de xerostomia moderada a severa no grupo que realizou a transferência eram bastantes menores que no grupo de controlo: aos 3 meses com 37,4% para o primeiro grupo e 93,9% para o segundo grupo; aos 6 meses com 28,1% e 87,9%; aos 12 meses com 18,7% e 81,8%; e por último, aos 60 meses (5 anos) com 15,4% e 76,9%, respetivamente (Zhang et al., 2014).

As complicações que advêm deste procedimento são muito raras e incluem edema facial ipsilateral (13,6%); dormência do pescoço (6,8%); hemorragia/hematoma, infeção da ferida cirúrgica, ombro enfraquecido e uma dormência ipsilateral do pescoço (4,5%); lesão do nervo hipoglosso e do lingual, movimento da glândula da sua posição inicial, embolismo e acidente cerebrovascular (2,5%) (Sood et al., 2014; Vissink et al., 2014).

Apesar dos benefícios da transferência cirúrgica, esta não deve ser considerada um procedimento *standart* e utilizada como abordagem universal na prevenção da xerostomia radio-induzida (Sood et al., 2014).

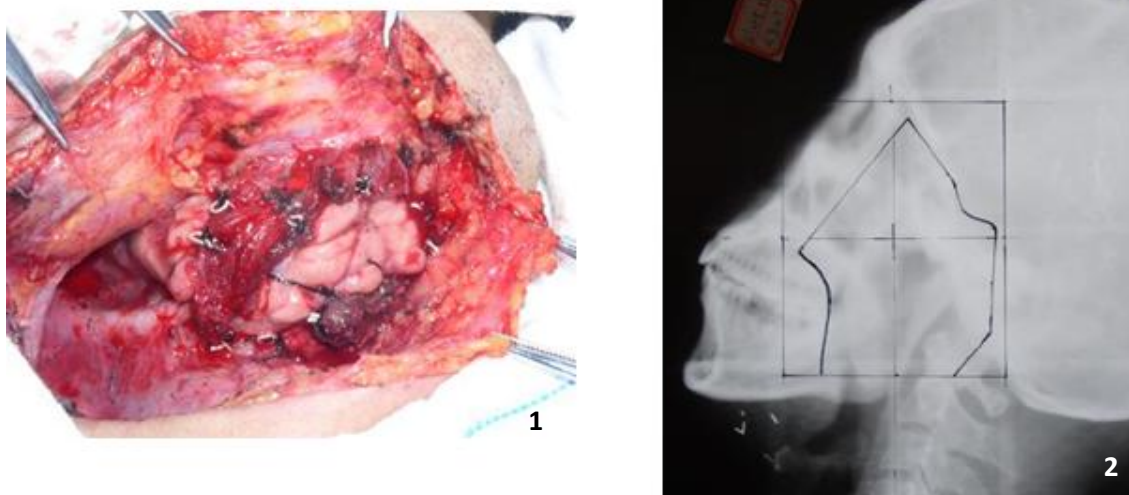


Figura 12 - Transferência cirúrgica da glândula submandibular. 1) glândula fixada na região submentoniana com clips de prata que servem de marcadores; 2) raio-x com a delimitação do campo auriculo temporal na região facial e cervical em que a glândula se encontra fora dos campos de radiação (adaptado de Zhang et al., 2014).

3.8.3 Outros

Fatores de crescimento

Outros potenciais agentes preventivos da xerostomia induzida por radiação constituem fatores de crescimento: o fator de crescimento insulina-like (IGF-1) e o factor de crescimento dos queratinócitos (KGF). A sua aplicação foi estudada em modelos de ratos que com a sua administração prévia à RT, demonstrou uma preservação da função das glândulas salivares, a qual pode ser explicada através de dois mecanismos: melhoria da sobrevivência e proliferação das células estaminais/progenitoras salivares e inibição da apoptose dessas células após a radiação (Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

O uso do IGF-1 tem mostrado reduzir a apoptose e preservar as glândulas salivares em modelos de ratos, o que sugere uma relação causal da apoptose na disfunção salivar. O KGF, seja por administração prévia ou logo após o tratamento, demonstrou uma diminuição da hipossalivação. A sua aplicação após a RT demonstrou provocar uma aceleração na proliferação das células estaminais/progenitoras que sobreviveram à radiação (Vissink et al., 2010).

A injeção em humanos da IGF-1 não foi aprovada pela FDA em diversas aplicações, como na diabetes, e a única aplicação em que estas injeções foram aprovadas foi no tratamento do dwarfismo. Além disso, são necessários mais estudos acerca da aplicação destas injeções em situações tumorais (Sasportas et al., 2013).

Toxina Botulínica

A toxina botulínica, utilizada em casos de sialorreia, tem vindo a emergir como um fármaco promissor na prevenção da xerostomia induzida por radiação. Estudos pré-clínicos mostraram que a injeção intraglandular da toxina botulínica previamente à RT reduz os danos às glândulas salivares (Vissink et al., 2010). O mecanismo de ação permanece por esclarecer, no entanto têm sido proposta a seguinte hipótese: uma involução glandular temporária que provoca uma redução da produção de saliva durante a RT, evitando a concentração de radiação onde os solutos inorgânicos da saliva estão localizados (promove um bloqueio transitório na inervação das glândulas salivares que leva a uma involução glandular com redução dos grânulos acinares, o que diminui a sensibilidade à radiação) (Kaluzny et al., 2014; Sasportas et al., 2013).

Pelo facto de a toxina botulínica ser atualmente aprovada pela FDA com bastantes aplicações clínicas, mostra ser um agente citoprotetor promissor no futuro do tratamento antineoplásico (Sasportas et al., 2013).

3.9 Tratamento

A gestão do paciente com xerostomia devido ao tratamento oncológico começa no médico dentista. O seu tratamento representa um desafio. Estes pacientes devem ser submetidos a um follow-up regular antes, durante e após a terapia (Hopcraft & Tan, 2010; McCaul, 2012; Plemons et al., 2014). O clínico recorre habitualmente à utilização de estimulantes e/ou substitutos salivares. Sempre que exista alguma função residual os estimulantes salivares devem ser preferidos, pois proporcionam um maior alívio comparativamente aos substitutos. A educação do paciente e a implementação de medidas preventivas para as complicações orais que advêm da xerostomia são imperativas, sobretudo na prevenção de cáries, candidíase e mucosites orais. Essas medidas passam por uma higiene oral, modificação da dieta e, se necessário, a aplicação de antifúngicos (McCaul, 2012; Mravak-Stipetic, 2012; Plemons et al., 2014).

É importante lembrar que o tratamento do paciente é individual e o clínico deve procurar conjuntamente com este a solução que lhe proporciona um maior conforto e resultado (Mravak-Stipetic, 2012).

3.9.1 Prevenção e Estimulação Salivar Local

- Manter uma higiene oral cuidadosa (escovagem dentária correcta, uso de fio dentário e escovilhão). A escovagem dos dentes após cada refeição é obrigatória.
- Utilização de flúor tópico (diária ou semanalmente de acordo com o risco de cáries).
- Utilizar agentes antibacterianos/anti-placa sem álcool para o controle de biofilmes orais. A clorhexidina tem sido o padrão ouro.
- Manter a boca hidratada através da ingestão de grandes quantidades de água diariamente (1,5L) ou chupar cubos de gelo. Golos frequentes de água facilitam a mastigação, a deglutição e o paladar durante o dia e às refeições.
- Ingestão de alimentos sólidos ou frutas, preferencialmente ácidas (maçã, ananás e cenoura) mostraram estimular o fluxo salivar.
- Alterar a dieta de modo a evitar alimentos e bebidas cariogénicas.
- Evitar o consumo de café, chá, álcool, bolachas ou bolos secos, pois aumentam a secura oral.
- Preferir substitutos de açúcar que não são fermentáveis, que é o caso do xilitol, do sorbitol, do aspartamato/aspartame (o xilitol diminui a fermentação ácida por parte dos *Streptococcus Mutans*).
- Estimular a saliva através da mastigação de pastilhas elásticas ou doces sem açúcar
- Evitar bebidas gaseificadas, ácidas e vinho porque facilitam erosão dentária.
- Evitar o consumo de álcool e tabaco.
- Evitar bochechos com soluções que contenham álcool podem irritar a mucosa e agravar a secura oral.
- A utilização de humificadores pode diminuir o desconforto oral, sobretudo à noite durante o sono que é quando a secreção da saliva residual se encontra diminuída.
- Pacientes com próteses dentárias devem retirá-las durante a noite e deixar numa solução de hipoclorito de sódio.

(Arizpe, Salinas, Enríquez & Sandoval, 2012; Hopcraft & Tan, 2010; McCaul, 2012; Mravak-Stipetic, 2012; Napenas et al., 2009; Plemons et al., 2014).

3.9.2 Estimulantes salivares/Sialogogos

Raramente as glândulas salivares major e minor são envolvidas na sua totalidade no campo de radiação. As porções das glândulas inafectada ou inalterada pela radiação são o alvo dos sialogogos, que influenciam a secreção salivar através de mecanismos de compensação. Nos pacientes xerostômicos, a estimulação salivar constitui um benefício no alívio de boca seca através dos efeitos protetores naturais da própria saliva do indivíduo. Existem três grupos principais de sialogogos: os gustatórios, mecânicos e farmacológicos (anexo 6) (Mravak-Stipetic, 2012; Murphy & Gilbert, 2011; Napenas et al., 2009; Vissink e tal., 2010).

Existe uma longa lista de fármacos sialogogos, mas apenas dois foram aprovados pela FDA: a pilocarpina e a cevimelina, ambas para tratar a xerostomia devido ao SS e à radioterapia (Murphy & Gilbert, 2011; Plemons et al., 2014). Estes sialogogos consistem em agonistas colinérgicos para os recetores muscarínicos que mimetizam os sinais nervosos para a secreção salivar (Sasportas et al., 2013).

a) Pilocarpina

A pilocarpina consiste num agente parassimpaticomimético com efeitos semelhantes aos da acetilcolina e possui uma ação muscarínica não-selectiva, mas também uma ação beta-adrenérgica leve, provocando a estimulação das glândulas exócrinas (Arizpe et al., 2012; Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Mravak-Stipetic, 2012; Napenas et al., 2009; Vissink et al., 2010). Tem mostrado aumentar a secreção salivar através da estimulação dos recetores muscarínicos nas superfícies das células acinares das glândulas salivares que foram preservadas e ainda possuem atividade funcional, aumentando o fluxo salivar e reduzindo as queixas de xerostomia (Arizpe et al., 2012; Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2010b; Mravak-Stipetic, 2012; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

Existem formulações tópicas e sistémicas: as formulações sistémicas (Salagen®, EUA) têm mostrado ser mais eficazes. As aplicações tópicas incluem pastilhas e sprays (Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Napenas et al., 2009). A fórmula em comprimidos é administrada em doses de 5-10mg cerca de 3-4 vezes ao dia (Arizpe et al., 2012; Gallardo, 2008; Lovelace et al., 2014; Mravak-Stipetic, 2012; Plemons et al., 2014; Sasportas et al., 2013). Em gotas, são colocadas 1-2 gotas a 5% cerca de 3 vezes ao dia sobre a língua (Gallardo, 2008). Após a administração, o fluxo salivar aumenta

rapidamente atingindo o seu pico máximo ao fim de 1h e com uma duração de ação de 2-3h (Arizpe et al., 2012; Mravak-Stipetic, 2012).

A pilocarpina demonstrou estimular a secreção da saliva total, do fluxo estimulado e não estimulado e a secreção mucosa palatina (leva também a uma estimulação/preservação das glândulas menor) (Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Vissink et al., 2010).

Os seus efeitos adversos são dependentes da dose e incluem sudorese excessiva, cefaleias, poliúria, rinite, vasodilatação, tonturas, dispesia, lacrimejamento, náuseas e diarreia. Estes efeitos são muito importantes porque podem resultar num cessamento da terapia, comprometendo a função salivar (Arizpe et al., 2012; Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Napenas et al., 2009; Plemons et al., 2014; Sasportas et al., 2013). A pilocarpina tem que ser tomada durante toda a vida o que pode ser problemático devido a estes efeitos adversos (Jensen et al., 2010; Vissink et al., 2010).

Está contraindicada em pacientes com glaucoma em ângulo fechado, asma grave não controlada, irite aguda, úlceras gástricas e sob medicação com β -bloqueadores. As suas contraindicações relativas incluem doenças cardiovasculares (como hipertensão ou arritmias) e pulmonares (asma, bronquite crónica ou DPOC), em que nestes casos os pacientes devem ser monitorizados (Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Mravak-Stipetic, 2012; Napenas et al., 2009; Plemons et al., 2014).

A pilocarpina tem demonstrado não só ser um tratamento útil, como também um método valioso de prevenção de xerostomia induzida por RT: a sua administração durante a RT pode reduzir os danos às glândulas salivares e também as queixas de xerostomia, tanto durante como após a terapia. Embora o seu efeito protetor não esteja completamente compreendido, pensa-se que ocorra devido a uma depleção dos grânulos secretores dos ácinos serosos, reduzindo a extensão dos danos causados; ou devido à sua ação estimuladora nas glândulas menor situadas fora do campo de radiação (Jensen et al., 2010b; Mravak-Stipetic, 2012; Murphy & Gilbert, 2011).

b) Cevimelina

A cevimelina (Evoxac®, Japão) é um novo sialogogo mais específico. Corresponde a um agonista dos recetores muscarínicos da acetilcolina, com especial afinidade para os recetores M1 e M3 muscarínicos das células salivares. Tem sido considerado seguro e eficaz no tratamento da xerostomia por SS e da xerostomia induzida por radiação

(Cotrim et al., 2013; Dirix et al., 2006; Jensen et al., 2010b; Kaluzny et al., 2014; Lovelace et al., 2014; Murphy & Gilbert, 2011).

O facto da cevimelina ter uma afinidade especial para determinados recetores, permite minimizar os efeitos adversos respiratórios e cardíacos, o que nos pode sugerir que seja um tratamento de longo-prazo mais seguro que a pilocarpina. Além disso, é relatado ter um tempo de semi-vida e uma duração de ação mais longa que a a pilocarpina (Jensen et al., 2010b; Kaluzny et al., 2014; Lovelace et al., 2014). Cerca de 70% dos pacientes experencia efeitos adversos leves sendo o mais comum o aumento da sudorese (Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014). As doses aconselhadas são administrações orais de 30 a 45 mg três vezes por dia durante 6 a 12 semanas (Jensen et al., 2010b; Kaluzny et al., 2014; Lovelace et al., 2014; Plemons et al., 2014). Em vários estudos realizados, a cevimelina mostrou provocar um aumento do fluxo salivar estimulado mas não do não estimulado. O facto de ser um sialogogo recente, mostra a necessidade da realização de mais estudos para determinar a sua segurança e efeitos (Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014).

c) Betanecol

O betanecol é um agente colinérgico análogo da acetilcolina, que consiste num éster de carbamato de β -metilcolina, que é resistente à ação das colinesterases. Este atua principalmente ao nível dos recetores M3 muscarínicos das células das glândulas salivares (Dirix et al., 2006; Jensen et al., 2010b; Kaluzny et al., 2014; Lovelace et al., 2014). O facto de ser resistente às colinesterases faz com que a sua duração seja maior. No entanto, continua a exibir os efeitos adversos associados aos recetores muscarínicos (Lovelace et al., 2014). Em estudos clínicos em pacientes irradiados, o betanecol foi administrado oralmente em doses de 25 mg , três vezes ao dia e mostrou um aumento do fluxo salivar não estimulado, embora mínimo. Porém, trata-se de um sialogogo que ainda se encontra em investigação quanto à sua eficácia e segurança (Jensen et al., 2010b; Lovelace, 2014).

d) Outros sialogogos

Anetoltriona, fisostigmina, metacolina, carbacol (Dirix et al., 2006; Vissink et al., 2010).

3.9.3 Electroestimulação das glândulas salivares (Pacemakers salivares)

Uma nova forma de estimulação salivar consiste na utilização de um neuroelectroestimulador que provoca uma estimulação constante do arco reflexo do sistema nervoso autónomo, responsável pela regulação das glândulas salivares, nas duas direções: a via aferente e a via eferente. A neuroestimulação repetida provoca uma resposta imediata/direta (aumento da salivação como resultado da estimulação) e uma resposta cumulativa a longo prazo/indireta (aumento do fluxo salivar basal), resultando numa melhoria subjetiva da xerostomia. Tem sido abordado a utilização da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) extra-oral sobre a glândula parótida com o intuito de aumentar a secreção salivar (aumenta uma média de 0,04946 ml/min) em pacientes com xerostomia induzida por radiação (Arizpe et al., 2012). Na primeira tentativa de explorar a neuroelectroestimulação foi produzido o Salitron Biosonics®, comercializado nos EUA (figura 13). Consistia numa peça de mão ligada por um fio elétrico a uma máquina de controlo externo e era aplicado pelo próprio utilizador na boca (entre o dorso da língua e o palato) durante alguns minutos todos os dias, emitindo um sinal de estimulação para os neurónios sensoriais da mucosa oral induzindo a salivação. O dispositivo foi aprovado pela FDA, no entanto, a sua comercialização foi prejudicada devido às elevadas dimensões do dispositivo em si, elevado preço e uso complicado. Assim, procedeu-se ao desenvolvimento de novos electroestimuladores intraorais (Arizpe et al., 2012; Sarapur & Shilpashree, 2012).

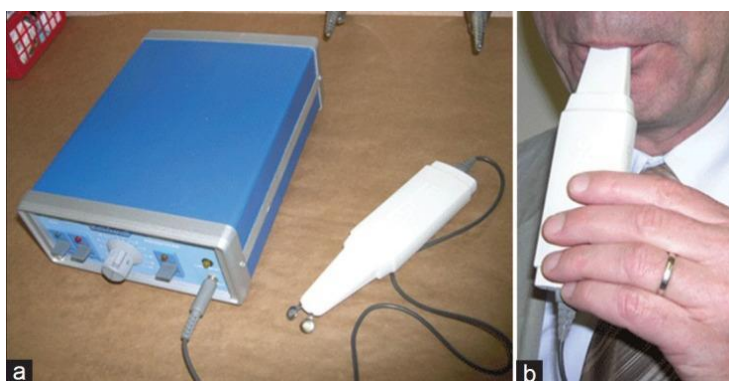


Figura 13 - Aparelho de neuroestimulação elétrica de primeira geração (a e b). Consiste em uma peça de mão com a ponta com dois eletrodos de aço inoxidável e uma máquina externa que contém a bateria e a fonte de energia de geração do sinal elétrico (adaptado de Sarapur & Shilpashree, 2012).

a) Pacemakers de segunda geração

O neuroelectroestimulador salivar de segunda geração, Saliwell GenNarino®, consiste num aparelho intraoral removível (semelhante a uma goteira de relaxamento) confeccionado em poliuretano termoplástico, produzido especificamente para cada paciente a partir de modelos da arcada inferior e é colocado e retirado pelo próprio utilizador (figura 14) (Sarapur & Shilpashree, 2012). O dispositivo electroestimulador em miniatura, que possui um gerador de sinal (elétrodos), uma bateria e um circuito, é incorporado no próprio aparelho de forma a assegurar uma aplicação segura e livre de contaminações. O eléctrodo assenta sobre a mucosa da área do terceiro molar a uma distância que varia de 1 a 5 mm para a estimulação do nervo lingual, ficando também próximo do nervo vestibulolingual, provocando a estimulação salivar por reflexo. É utilizado um controlo remoto que permite ao paciente comunicar com o dispositivo por meio de uma transmissão de luz infravermelha com comprimentos de onda entre 940 e 950 nm (Arizpe et al., 2012). Estudos demonstraram que este dispositivo foi relativamente bem tolerado por todos os pacientes, foi eficaz na redução subjetiva da secura da boca (com uma aplicação de 10 minutos) e não deu origem a efeitos adversos locais ou sistémicos. Apenas existem estudos sobre os efeitos a curto prazo e estão a ser realizados estudos para a observação dos resultados a longo prazo (Arizpe et al., 2012; Sarapur & Shilpashree, 2012).



Figura 14 - Neuroelectroestimulador salivar de segunda geração. (a) O estimulador eléctrico em miniatura é incorporado no aparelho removível; (b) O estimulador eléctrico é controlado por um controlo remoto a infravermelhos; (c) Assenta na arcada inferior e é colocado e removido pelo paciente (adaptado de Sarapur & Shilpashree, 2012).

b) Pacemakers de terceira geração

Alguns pacientes podem necessitar de estimulação constante das glândulas salivares. Por isso, foi desenvolvido um dispositivo neuroelectroestimulador em miniatura que permanece implantado no interior da cavidade oral a partir da colocação de um implante dentário, a Saliwell Crown® (figura 15). O uso deste neuroelectrostimulador fixo evita

os inconvenientes associados a um estimulador removível (Sarapur & Shilpashree, 2012). Os componentes são os mesmos do dispositivo removível, mas com um tamanho menor e embalados com as dimensões e a forma de um dente molar, que é montado sobre um implante osteointegrado, com baixo torque (20N). Incorpora duas baterias de 1,5 Volts, um microprocessador, um sensor de humidade, um recetor de infravermelhos e um elétrodo estimulante (Arizpe et al., 2012). A intensidade e frequência do estímulo ou é autoregulada através da deteção do estado de humidade/secura da cavidade oral (o dispositivo automaticamente aumenta ou diminui os estímulos dentro de um intervalo pré-definido) ou pode ser controlado pelo paciente através de um controlo remoto (Arizpe et al., 2012; Sarapur & Shilpashree, 2012).

O implante osteointegrado está posicionado na região do terceiro molar inferior para garantir a proximidade com o nervo lingual, evitar interferência com a função oral normal, e para não existir um comprometimento estético (Arizpe et al., 2012; Sarapur & Shilpashree, 2012). Atualmente, estão a ser desenvolvidos ensaios clínicos para investigar os seus efeitos a longo prazo. Este é um meio de tratamento promissor e pode tornar-se num meio seguro e eficaz para o controlo da xerostomia (Sarapur & Shilpashree, 2012).

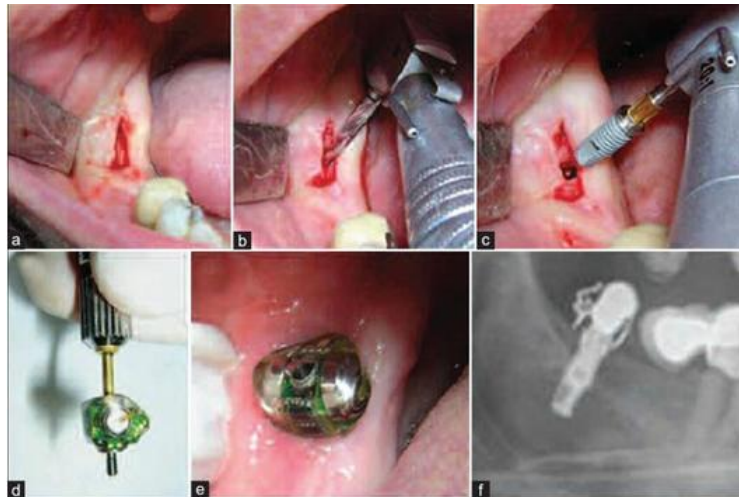


Figura 15 - Dispositivo neuroelectroestimulador de terceira geração suportado por implante. O processo de implantação e aplicação do dispositivo consiste (a) na exposição do osso mandibular, (b) preparação do osso para a colocação do futuro implante, (c) colocação do implante, (d, e) colocação do dispositivo sobre o implante. (f) Radiografia do dispositivo implanto-suportado (imagem adaptada de Sarapur & Shilpashree, 2012).

3.9.4 Substitutos salivares

Quando já não existe uma função salivar residual que consiga ser estimulada (por meios gustatórios, mecânicos ou farmacológicos) ou a terapia está contraindicada devido a

alguma condição sistêmica, o tratamento da xerostomia torna-se num tratamento paliativo e sintomático com substitutos salivares, também chamados de saliva artificial, que são concebidos para proporcionar uma lubrificação e hidratação da cavidade oral. Existem inúmeras formulações disponíveis comercialmente: em gel hidratante, colutórios, pastas dentífricas e sprays (Arizpe et al., 2012; Cotrim et al., 2013; Gallardo, 2008; Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Mravak-Stipetic, 2012; Napenas et al., 2009; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

Compreendem soluções que mimetizam as propriedades essenciais da saliva normal, incluindo a sua viscosidade, lubrificação, humidade e efeitos antimicrobianos (Sasportas et al., 2013). Apesar de alguns substitutos conterem produtos naturais da saliva como enzimas e componentes antibacterianos, não substituem completamente os efeitos protetores naturais da saliva (Lovelace et al., 2014; Plemons et al., 2014).

A maioria contém componentes como as mucinas animais, carboximetilcelulose (CMC), hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, óxido de polietileno, poliglicerilmetacrilato, lactoperoxidasas, glicerina, xantana, sementes de linho, azeite e aloe vera, que podem existir isoladamente ou em combinação (Arizpe et al., 2012; Gallardo, 2008; Jensen et al., 2010b; Lovelace et al., 2014; Napenas et al., 2009; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010). Os substitutos salivares que contêm mucinas e xantana são geralmente preferidos aos de CMC devido às suas melhores propriedades lubrificadoras (Vissink et al., 2010).

A saliva artificial parece aliviar o sintoma de boca seca (em cerca de 40% dos pacientes) mas não a medição objetiva do fluxo salivar (Lovelace et al., 2014; Napenas et al., 2009; Sasportas et al., 2013).

Uma fórmula em gel melhora a lubrificação da cavidade oral durante mais tempo e é indicada em pacientes com xerostomia severa ou para um uso durante a noite. Durante o dia, pode ser conseguido um alívio com um substituto salivar com uma menor viscosidade semelhante à saliva natural, baseado por exemplo em ácido poliacrílico, gomas de xantana ou mucinas. Soluções mais fluidas podem ser úteis em pacientes com queixas moderadas de boca seca baseadas, por exemplo, em CMC, hidroxipropilmetilcelulose, mucinas ou baixas concentrações de xantana (Cotrim et al., 2013; Jensen et al., 2010b).

Porém, o alívio dado pelos substitutos salivares é apenas ligeiro, temporário e tem um efeito de curta duração (são muitas vezes removidos durante a deglutição) (Lovelace et al., 2014; Mravak-Stipetic, 2012; Plemons et al., 2014; Sasportas et al., 2013). Assim,

os pacientes acordam também várias vezes durante a noite para reaplicar o tratamento, beber água ou urinar devido à poliúria resultante (Sasportas et al., 2013). Também devido à sua curta ação, são aplicados grandes volumes de substitutos salivares diariamente: 40ml para os substitutos salivares baseados em mucinas e 150ml para os baseados em CMC. Esta complicação tem tentado ser resolvida através do aparecimento de um pacote de hidratação Xeros (Lorin Technologies Corporation, EUA) aprovado em 2011 pela FDA. Consiste num sistema automático que bombeia água ou substitutos salivares para a boca através de tubos que estão ligados a um reservatório transportado numa bolsa. Outra solução consiste em reservatórios com substitutos salivares incorporados em contenções ou próteses dentárias, porém ainda não existe muita informação acerca da sua comercialização (Sasportas et al., 2013).

Concluindo, existem inúmeros substitutos salivares baseados em diferentes componentes que contribuem para o alívio da boca seca. É útil para o paciente experimentar os diferentes tipos e selecionar aquele que apresenta melhores resultados para si (Vissink et al., 2010).

3.9.5 Transferência de genes

Na tentativa de reverter os danos causados às glândulas salivares, diversas estratégias estão a emergir, nomeadamente abordagens regenerativas das glândulas salivares seja por uma terapia génica ou pelo transplante de células estaminais/progenitoras salivares (Sasportas et al., 2013).

No futuro, a terapia génica pode vir a providenciar uma opção terapêutica para a hipossalivação induzida por radiação em alguns pacientes, porém ainda se encontra numa fase inicial (Lovelace et al., 2014; Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014). Consiste na transferência de genes para os ductos primários sobreviventes de glândulas salivares irradiadas. Estas células ductais sobreviventes, relativamente impermeáveis à água, conseguem gerar um gradiente osmótico (lúmen > interstício) na ausência de uma formação significativa de fluido nas células acinares. No entanto, apesar deste gradiente osmótico conseguir uma secreção transepitelial, a secreção salivar não consegue ocorrer devido à falta de canais de água nas membranas plasmáticas. Assim, se existir uma proteína para o transporte de água inserida nas suas membranas, as células ductais podem servir como células secretoras de água (Cotrim et al., 2013; Vissink et al., 2010). Esta abordagem foca-se na transferência de genes que codificam para uma proteína de

canal de água transmembranar, a aquaporina 1 (AQP1), que facilita o movimento da água em resposta a um gradiente osmótico. A expressão da AQP1 em tipos celulares em que normalmente não são encontradas pode levar a um aumento dramático do movimento osmótico da água, provocando um aumento subsequente do fluido em glândulas irradiadas (Lovelace et al., 2014; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014). Esta técnica compreende a utilização de vetores adenovirais recombinantes que codificam para a AQP1, AdAQP1, o que leva a uma resposta inflamatória nos alvos das glândulas salivares, uma reação típica dos adenovírus, mas que pode ser reversível (Sasportas et al., 2013).

Estes adenovírus são transmitidos às glândulas salivares por cânulas inseridas nos ductos através do orifício excretor principal (Vissink et al., 2010).

Ainda não foram publicados estudos em glândulas salivares humanas, mas estudos em modelos de ratos e porcos mostraram eficácia nesta transferência (Lovelace et al., 2014; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014). No ensaio realizado em ratos, os níveis de saliva aproximaram-se dos níveis normais e no ensaio realizado em porcos, no terceiro dia os níveis salivares aumentaram até aproximadamente 80% dos níveis prévios à radiação (Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

Atualmente, encontra-se em desenvolvimento o primeiro estudo clínico de fase I acerca da transferência destes genes com o objetivo de determinar a eficácia e segurança da transferência de um adenovírus que codifica para a AQP1 (Lovelace et al., 2014; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2010).

3.9.6 Terapia com células estaminais

Estudos pré-clínicos demonstraram que o transplante de células estaminais/progenitoras salivares é capaz de eliminar a hipossalivação e a xerostomia ao restaurar a homeostase dos tecidos das glândulas irradiadas a longo prazo (Coppes & Stokman, 2011; Lovelace et al., 2014; Pringle et al., 2013; Sasportas et al., 2013). Como já foi mencionado, as células progenitoras/estaminais adultas das glândulas salivares estão presentes no epitélio ductal e são capazes de se multiplicar e se autoregenerar ou de se diferenciar nas diferentes linhagens celulares presentes nas glândulas salivares (células ductais e acinares) (anexo 3) (Coppes & Stokman, 2011; Pringle et al., 2013; Vissink et al., 2014). Assim, o passo mais natural foi o desenvolvimento de abordagens que permitam salvaguardar estas populações celulares e a sua expansão *in vitro* para depois serem

transplantadas *in vivo* (Coppes & Stokman, 2011; Pringle et al., 2013; Vissink et al., 2014). Inúmeros estudos em modelos de ratos demonstraram que o processamento *in vitro* é possível. Após uma digestão mecânica e enzimática, os agregados de células em culturas em suspensão, denominadas de *salispheres*, conseguem expandir-se e aumentar de tamanho com o tempo e conter assim um maior número de células proliferadoras (Pringle et al., 2013). Estes *salispheres* também demonstraram a expressão de inúmeras proteínas marcadoras de células estaminais adultas CD117, CD24, CD29, CD49f, Sca-1, Mushashi-1, CD44, CD90, CD34, que também estão presentes nos ductos das glândulas salivares (Coppes & Stokman, 2011; Vissink et al., 2010). A sua integração funcional e diferenciação em glândulas irradiadas levou a uma recuperação óptima da função salivar em 70% dos animais transplantados e foi conseguida com apenas 100-300 c-Kit⁺ células estaminais/progenitoras dos *salispheres* primários (Coppes & Stokman, 2011; Vissink et al., 2010; Vissink et al., 2014). Estes factos têm demonstrado que, no futuro, a partir de uma pequena biópsia das glândulas salivares previamente à RT é possível expandir estas células *in vitro* e após o término, realizar o seu transplante permitindo uma recuperação óptima do fluxo salivar e da xerostomia. Esta é uma técnica que se encontra em investigação e em que são necessários estudos em humanos. Não se espera a sua aplicação num futuro próximo, porém representa uma técnica muito promissora e que se for viável em humanos irá reduzir dramaticamente os danos causados às glândulas salivares (Coppes & Stokman, 2011; Kaluzny et al., 2014; Lovelace., 2014; Pringle et al., 2013; Sasportas et al., 2013; Vissink et al., 2014).

3.9.7 Acupuntura

O uso de terapias complementares alternativas é frequente entre os doentes oncológicos no controlo da dor, náuseas/vómitos (Garcia et al., 2013; Simcock et al., 2012).

A acupuntura baseia-se na colocação de agulhas esterilizadas de aço inoxidável em pontos específicos do corpo, que se acredita reduzir a resistência bioelétrica e aumentar a condutância. As agulhas são estimuladas através de manipulação manual ou de uma corrente elétrica leve. Por vezes, agulhas de aço inoxidável ou de ouro podem ser colocadas em pontos localizados nas orelhas e aí permanecerem durante vários dias. Quando realizada corretamente, é segura, minimamente invasiva e com poucos efeitos adversos. Os efeitos adversos, como lesões teciduais, são mais o resultado da falta de conhecimento do especialista do que do tratamento em si (Garcia et al., 2013).

A acupuntura tem sido cada vez mais aceita no alívio de sintomas como a xerostomia: existe uma diminuição significativa de queixas de boca seca. É administrada 2 vezes por semana durante um período de 6 semanas (Kaluzny et al., 2014; Simcock et al., 2012).

Os seus mecanismos na xerostomia não estão esclarecidos. Esta pode estimular o sistema parassimpático à libertação de neuropéptidos específicos, que podem aumentar o fluxo sanguíneo local das glândulas salivares, causando uma regulação no metabolismo das suas células que provoca um aumento na produção salivar. Outro mecanismo pode envolver a estimulação das glândulas minor presentes na mucosa oral que não sofreram irradiação, o que aumenta a secreção salivar e melhora a hidratação da mucosa (Bidhe et al., 2009; Meng et al., 2012; Simcock et al., 2012).

Meng e os seus colaboradores (2012) afirmam no seu estudo que a acupuntura reduz o desenvolvimento e a severidade da xerostomia. Essa diferença teve início na terceira semana de RT e manteve-se significativa até pelo menos 6 meses após o seu término, mesmo sem acupuntura adicional. Com acupuntura adicional consegue-se manter esta melhoria até 3 anos. Menos de 1/3 dos pacientes tiveram queixas de xerostomia em oposição aos 2/3 do grupo de controlo (Meng et al., 2012).

3.9.8 Hipnose

Schiff e os seus colaboradores (2009), realizaram um estudo com o intuito de verificar os efeitos da hipnose sobre a xerostomia induzida por radiação. Os autores realizaram sessões de hipnose, as quais foram gravadas num disco compacto (CD) para os pacientes ouvirem duas vezes por dia durante um mês. Dos 12 pacientes, 8 mostraram melhorias nas queixas de xerostomia após a hipnoterapia (a qual foi avaliada através de questionários XI). A hipnose pode influenciar a xerostomia através de dois mecanismos principais: a neutralização de expectativas negativas e a otimização do ambiente fisiológico para a salivação. O primeiro mecanismo funciona como um efeito placebo em que é neutralizada a sugestão negativa substituindo-a por ideias positivas e reduzindo a sensação subjetiva que os pacientes têm de boca seca. Já o segundo mecanismo baseia-se num estado de relaxamento e visualização de alimentos que, pela repetição, consegue desencadear um ambiente que favorece a salivação.

Contudo, o estudo realizado revelou ser bastante preliminar (Schiff et al., 2009).

III. CONCLUSÃO

- A relação entre a xerostomia e a radioterapia encontra-se bem documentada e fundamentada, porém os mecanismos exatos por detrás do aparecimento deste sintoma por radiação ainda não estão completamente esclarecidos.
- A xerostomia induzida pela quimioterapia mantém-se um tema controverso. Alguns estudos demonstram que a quimioterapia causa distúrbios na função salivar, no entanto, o seu impacto na saúde oral não é claro. Na literatura, existe uma falta de consenso devido à heterogeneidade dos regimes de quimioterapia, diferentes períodos de observação, número de ciclos realizados, diagnósticos subjacentes de cancro e estudos com amostras pequenas. A maioria dos estudos abrange a quimiorradioterapia concomitante e o impacto da quimioterapia isolada não é evidente. Isto torna qualquer conclusão questionável e surge a necessidade de serem efetuados ensaios clínicos standardizados acerca desta alteração e dos mecanismos subjacentes.
- A xerostomia associada à hipossalivação acarreta inúmeras repercussões ao nível da cavidade oral provocando um desequilíbrio na função oral de grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Este sintoma torna-se por si só um novo problema de saúde na vida dos doentes oncológicos.
- O tratamento da xerostomia é difícil e complexo, assim, a melhor abordagem passa pela sua prevenção. Várias técnicas têm sido desenvolvidas na prevenção da xerostomia induzida por radiação bem como no seu tratamento.
- É essencial que o Médico Dentista, responsável pelo atendimento odontológico dos doentes oncológicos, seja incorporado numa equipa multidisciplinar e, desta forma, possua um conhecimento básico acerca dos diferentes tratamentos envolvidos nas doenças malignas da cabeça e do pescoço; das complicações orais que destes podem advir; da biologia salivar; e do síndrome da xerostomia e as suas implicações. Desta modo, o Médico Dentista estará apto para atuar em conformidade no tratamento/alívio da xerostomia e na prevenção das suas complicações, de forma assegurar a saúde oral dos doentes.

IV. BIBLIOGRAFIA

Arizpe, G., Salinas, B., Enríquez, M. e Sandoval, G. (2012). Hiposalivación y xerostomía; diagnóstico, modalidades del tratamiento en la actualidad: aplicación de neuroelectroestimulación. *Revista Mexicana de Periodontología*, 3(1), 38-46.

Bhide, S., Miah, A., Harrington K., Newbold, K. e Nutting, C. (2009). Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, prevention and treatment. *Clinical Oncology*, 21, 737-744.

Bonnot, J. e Pillon, F. (2013). Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. *Actualités pharmaceutiques*, 522, 49-52.

Buchali, A., Schröder, C., Sidow, D. e Blank, E. (2013). Influence of radiation dose to salivary glands on xerostomia patients with head and neck carcinomas. *J Cancer Therapy*, 4, 188-194.

Buelvas, A. e Pumalpa, A. (2011). Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. *Rev CES Odont* 24(2), 71-78.

Cacelli, E., Pereira, M. e Rapoport, A. (2009). Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*, 38(2), 80-83.

Chen, W., Lai, C., Lee, T., Hung, C., Liu, K., Tsai, M... Chen, M. (2013). Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncology*, 49, 42-48.

Chitra, S. e Devi, C. (2008). Effects of radiation and α -tocopherol on salivary flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res*, 19, 213-8.

Coppes, R. e Stokman, M. (2011). Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage. *Oral Diseases*, 17, 143-153.

Cotrim, A., Zheng, C. e Baum, B. (2013). Xerostomia. In S.T. Sonis e D.M. Keefe (Eds.), *Pathobiology of Cancer Regimen-Related Toxicities* (pp.233-245). New York, USA: Springer.

Cuenca Sala, E. e García, P. (2013). *Odontología preventiva y comunitaria, principios, métodos y aplicaciones*. Barcelona, España: Elsevier Masson.

Deasy, J., Moissenko, V., Marks, L., Chao, K., Nam, J. & Eishbruch, A. (2010). Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Rad Oncology Biol Phys*, 76(3), S58-S63.

Deng, H., Sambrook, P. e Logan, R. (2011). The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Australian Dental Journal*, 56, 244-252.

Dirix, P., Nuyts, S. e Van den Bogaert, W. (2006). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*, 107(11), 2525-2534.

Dirix, P., Nuyts, S. (2010). Evidence-based organ sparing radiotherapy in head and neck cancer. *Lancet Oncol*, 11, 85-91.

Doornaert, P., Dahele, M., Verbakel, W., Bohoudi, O., Slotman, B. e Legendijk, J. (2013). The effect of induction chemotherapy on tumor volume and organ-at-risk doses in patients with locally advanced oropharyngeal cancer. *Rad Onc*, 109, 269-274.

Eisbruch, A. (2009). Novel radiation therapy techniques in the management of the head and neck cancer. In L.B. Harrison, R.B. Sessions e W.K. Hong (Eds.), *Head and neck cancer a multidisciplinary approach* (pp. 98-112). Philadelphia, USA: Wolters Klumer.

Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., e Messana, I. (2012). Saliva and the control os its secretion. In O. Ekberg (Ed.), *Dysfagia* (pp. 19-47). Berlim, Alemanha: Springer.

Elting, L., Chang, Y. e Parelkar, P. (2013). Epidemiology and outcomes of regimen-related toxicities. In S.T. Sonis e D.M. Keefe (Eds.), *Pathobiology of Cancer Regimen-Related Toxicities* (pp.4-17). New York, USA: Springer.

Falcão, D., Mota, L., Pires, A. e Bezerra, A. (2013). Sialometria: aspectos de interesse clínico. *Rev Bras Reumatol*, 53(6), 525-531.

Freitas, D., Caballero, A., Herrera, A., Mercado, L., Freitas, F. e Antunes, S. (2011). A saúde oral e a radioterapia da cabeça e do pescoço. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 40(3), 12-16.

Gallardo, J. (2008). Xerostomia: etiologia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro*, 46(1), 109-116.

Garcia, M., McQuade, J., Haddad, R., Patel, S., Lee, R., Yang, P... Cohen, L. (2013). Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncology*, 31(7), 952-960.

Genden, E., Ferlito, A., Silver C., Takes, R., Suárez, C., Owen, R... Rinaldo, A. (2010). Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267,1001–1017.

Gomes, F., Küstner, E., López, J., Zubeldia, F. e Melcior, B. (2003). Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral*, 8, 178-87.

Guha, S., Kelly, C., Guha, R., Achari, R., Mallick, I., Paleri, V... Chatterjee, S. (2012). IMRT in the treatment of squamous carcinoma of the oropharynx: an overview. *J Cancer Sci Ther*, 4(4), 077-083.

Hey, J., Setz, J., Gerlach, R., Vordermark, D., Gernhardt, C. e Kuhnt, T. (2009). Effect of cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 75(5), 1475-1480.

Hopcraft, M. & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55, 238-244.

Jain, P., Kumar, P., Pai, V. e Parikh, P. (2008). Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Indian Journal of Cancer*, 45(3), 83-89. Disponível em <http://www.indianjcancer.com>

Jensen, S., Pedersen, A., Reibel, J. e Nauntofte, B. (2003). Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*, 11, 207-225.

Jensen, S., Mouridsen, H., Reibel, J., Brüner, N. e Nauntofte, B. (2008). Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncology*, 44, 162-173.

Jensen, S., Pedersen, A., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C., Davies, A... Brennan, M. (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 18, 1039-1060.

Jensen, S., Pedersen, A., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C., Davies, A... Brennan, M. (2010b). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 18, 1061-1079.

Jiménez, E., Cordero, M. J., Barrilao, R., Fernandez, J., López, P. e Ferre, J. (2009). Xerostomia: diagnóstico y manejo clínico. *Rev Clín Med Fam*, 2(6), 300-304.

Junior, C., Alves, F., Pereira, C., Biazevic, M., Júnior, D. e Nunes, F. (2013). Câncer de boca baseado em evidências científicas. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, 67(3), 178-86.

Kaluzny, J., Wierzbicka, M., Nogala, H., Milecki, P. e Kopec, T. (2014). Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment-evidence based up 2013. *Otolaryngologia polska*, 68, 1-14.

Klein, J., Livergant, J. e Ringash, J. (2014). Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review. *Oral Oncology*, 50, 254-262.

Küstner, E. (2005). *Radiología en Medicina Bucal*. Barcelona, Espanha: Masson S.A.

Lambrecht, M., Nevens, D. e Nuyts, S. (2013). Intensity-modulated radiotherapy versus parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 189, 223-229.

Levine, M. (2011). *Topics in dental biochemistry*. Berlin, Germany: Springer.

Lima, L., Andrade, E., Gomes, A., Geller, M. e Batista, R. (2012). Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. *Nutr Hosp*, 27(1), 65-75.

Locati, L., Lim, S., Patel, S. e Pfister, D. (2009). Principles of Radiotherapy. In M.D. Stubblefield e M.W. O'Dell (Eds.), *Cancer rehabilitation principles and practice* (pp.291-99). Nova Iorque, EUA: Demos Medical.

López, B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent*, 6(1), e81-90.

Lovelace, T., Fox, N., Sood, A., Nguyen, S. e Day, T. (2014). Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117(5), 595-607.

Lula, E., Lula, C., Alves, C., Lopes, F. e Pereira, A. (2007). Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatric Otorhinolaryngology*, 71, 1681-1685.

Martínez, A., Corcuera, M. e Fónt, R. (2013). Oral secondary effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer of cervicofacial region. *Med Clin*, 141(2), 77-81.

Mata, A., Marques, D., Freitas, F., Amaral, J., Trindade, R., Barcelos, F. e Patto, J. (2012). Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Diseases*, 18, 293-298.

Maurya, D. e Devasagayam, T. (2011). Role of radioprotectors in the inhibition of DNA damage and modulation of DNA repair after exposure to gamma-radiation. Disponível em <http://www.intechopen.com>

McCaul, L. (2012). Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update*, 39, 135-140.

Meng, Z., Garcia, M., Hu, C., Chiang, J., Chambers, M., Rosenthal, D...Cohen, L. (2012). Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 118, 3337-44.

Miah, A., Gulliford, S., Clark, C., Bhide, S., Zaidi, S., Newbold, K... Nutting, C. (2013a). Dose-response analysis of parotid gland function: what is the best measure of xerostomia. *Radiotherapy and oncology*, 106, 341-45.

Miah, A., Gulliford, S., Clark, C., Bhide, S., Zaidi, S., Newbold, K... Nutting, C. (2013b). The effect of concomitant chemotherapy on parotid gland function following head and neck IMRT. *Rad Onc*, 106, 346-351.

Miletich, I. (2010). Introduction to Salivary Glands: structure, function and embryonic development. In A.S. Tucker, I. Miletich (Eds.) *Salivary Glands. Development, adaptations and disease* (pp. 1-20). London, UK: Karger.

Monasterios, F. e Llábres, X. (2014). Etiopatogenia y diagnóstico de la boca seca. *Avances en Odontoestomatología*, 30(3), 121-128.

Morais, E., Lira, J., Macedo, R., Santos, K., Elias, C. e Morais, M. (2014). Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol*, 80(1), 78-85.

Mravak-Stipetic, M. (2012). Xerostomia, diagnosis and treatment. *Rad Medical Science*, 38, 69-91.

Murphy, B. e Gilbert, J. (2011). Oral cancers: supportive care issues. *Periodontology 2000*, 57, 118-131.

Napenas, J., Brennan, M. e Fox, P. (2009). Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 97, 76-83.

Navazesh, M. e Kumar, S. (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *JADA*, 139(2), 35S-40S. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0353.

Nugent, B., Lusty, G., Ashcroft, L e Evans, N. (2008). Head and neck cancer. In J. Rankin (Ed.), *Rehabilitation in cancer care* (pp3-23). London, Great Britain: Blackwell Publishing.

Nutting, C., Morden, J., Harrington, K., Urbano, T., Bhide, S., Clark, C... Hall, E. (2011). Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 12,127-36.

Nuyts, S., Dirix, P., Clement, P., Poorten, V., Delaere, P., Schoenaers, J... Bogaert, W. (2009). Impact of adding concomitant chemotherapy to hyperfractionated accelerated radiotherapy for advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Rad Onc Biol Phys*, 73(4), 1088-1095.

- Nwizu, T., Ghi, M., Cohen, E. e Paccagnella, A. (2012). The role of chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*, 22, 198-206.
- Ortholan, C., Benezery, K. e Bensadoun, R. (2010). Dose de tolerance à l'irradiation des tissus sains: les glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie*, 14, 290-294.
- Plemons, J., Al-Hashimi, I., Marek, C. e American Dental Association Council on Scientific Affairs. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the ADACSA. *JADA*, 145(8), 867-873.
- Porter, S., Fedele, S. e Habbab, K. (2010). Xerostomia in head and neck malignancy. *Oral Oncology*, 46, 460-463.
- Pringle, S., Van Os, R. e Coppes, R. (2013). Concise Review: adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem Cells*, 31, 613-619.
- Proctor, G. e Carpenter G.. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neurosciense: Basic and Clinical*, 133, 3-18.
- Randall, K., Stevens, J., Yepes, J., Randall, M., Kudrimoti, M., Feddock, J... Miller, C. (2013). Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115,772-779.
- Rico, M., Pardo, I., Gamarra, V., Ortega, J. e Ospina, J. (2014). Prácticas de higiene buco dental en pacientes de 7 a 16 años en quimioterapia. *Ciencia & Salud*, 2(7), 41-48.
- Sarapur, S. & Shilpashree, H. (2012). Salivary Pacemakers: a review. *Dent Res J*, 9, S20-S25.
- Sasportas, L., Hosford, A., Sodini, M., Waters, D., Zambricki, E., Barral, J... Sirjani, D. (2013). Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116(1), e37-e51.
- Schiff, E., Mogilner, J., Sella, E., Doweck, I., Hershko, O., Ben-Arye, E. e Yarom, N. (2009). Hypnosis for postradiation xerostomia in head and neck cancer patients: a pilot study. *J Pain and Sympton Management*, 37(6), 1086-1092.
- Silveira, A., Gonçalves, J., Sequeira, T., Ribeiro, C., Lopes, C., Monteiro, E. e Pimentel, F. (2012). Oncologia de Cabeça e Pescoço: enquadramento epidemiológico e clínico na avaliação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde. *Rev Bras Epidemiol*, 15(1), 38-48.
- Simcock, R., Fallowfield, L., Monson, K., Trapala, I., Parlour, L., Langridge, C. e Jenkins, V. (2012). ARIX: A randomized trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Annals of Oncology*, 24, 776-783.
- Sharpe, G. e Fenton, P. (2008). Cancer and its management-an introduction. In J. Rankin (Ed.), *Rehabilitation in cancer care* (pp.3-23). London, Great Britain: Blackwell Publishing.
- Shiboski, C., Hodgson, T., Ship, J. e Schiodt, M. (2007). Management of salivary hipofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(1), S56.e1-S66.e19

Sood, A., Fox, N., O'Connell, B., Lovelace, T., Nguyen, S., Sharma, A... Day, T. (2014). Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 50, 77-83.

Tiwana, M., Mahajan, M., Uppal, B., Koshy, G., Sachdeva, J., Lee, H. e Talole, S. (2011). Whole saliva physic-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian J Cancer* 48, 289-95.

Tribius, S. e Bergelt, C. (2011). Intensity-modulated radiotherapy versus convencional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treatment Reviews*, 37, 511-19.

Veldt, A., Smit, E., Comans, E. e Lammertsma, A. (2014). Effects of chemotherapy on the parotid and submandibular glands in the head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Strahlenter Onkol*, 190, 221-222.

Vissink, A., Mitchell, J., Baum, B., Limesand, K., Jensen, S., Fox, P...Reyland, M. (2010). Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 78(4), 983-991.

Vissink, A., Luijk, P., Langendijk, J. e Coppes, R. (2014). Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Diseases*. doi:10.1111/odi.12222.

Water, T., Lomax, A., Bijl, H., Jong, M., Schilstra, C., Hug, E. e Langendijk, J. (2011). Potencial benefits of scanned intensity-modulated photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 79(4), 1216-1224.

White, S. e Pharoah, M. (2013). *Oral Radiology: principles and interpretation*. St Louis, EUA: Mosby/Elsevier.

Wilberg, P., Hjermsstad, M., Ottesen, S. e Herlofson, B. (2014). Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. *J Pain and Symptom Management*. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.02.009.

Wong, H. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. Hindawi Publishing Corporation. doi: 10.1155/2014/581795

Yamada, Y. (2009). Principles of Radiotherapy. In M.D. Stubblefield e M.W. O'Dell (Eds.), *Cancer rehabilitation principles and practice* (p.73-78). Nova Iorque, EUA: Demos Medical.

Yang, H., Diao, L., Shi, M., Ma, R., Wang, J., Li, J... Zhou, B. (2013). Efficacy of intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy or surgery in locally advanced squamous cell carcinoma of the head-and-neck. *Biologics: Targets and Therapy*, 7, 223–229.

Zagalo, C., Martins dos Santos, J., Cavacas, A., Silva, A., Evangelista, J., Oliveira, P. e Tavares, V. (2010). *Anatomia da Cabeça e Pescoço e Anatomia Dentária*. Egas Moniz Publicações. ISBN: 978-972-98495-4-1.

Zhang, X., Liu, F., Lan, X., Yu, L., Wu, W., Wu, X... Li, S. (2014). Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized controlled study of 32 cases. *Radiation Oncology*, 9, 62-70.

ANEXOS

Anexo 1: Poster apresentado nas XXII Jornadas Internacionais de Medicina Dentária no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz



Xerostomia como efeito adverso da oncoterapia: tratamento isolado versus combinado

Mafra, A.M. [mafra@icsa.ucp.pt](#); Tavares, V. [vta@icsa.ucp.pt](#)



INTRODUÇÃO
A quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT) constituem os dois tratamentos não-cirúrgicos do cancro. Ambas podem provocar danos aos tecidos da cavidade oral, de carácter agudo ou crónico e que surgem durante ou após a terapêutica. A xerostomia tem mostrado ser um efeito resultante do tratamento oncológico. Esta patologia, compreende uma sensação subjetiva de secura da boca associada a uma condição de hipossalivação, também englobando modificações na composição, capacidade tampão, eletrólitos, flora e imunoproteínas salivares.

OBJECTIVO
O presente poster tem carácter informativo e pretende fazer uma abordagem acerca da xerostomia como efeito adverso de terapêuticas oncológicas não-cirúrgicas, de forma isolada ou combinada.

MÉTODOS
Revisão de literatura de artigos dos últimos 4 anos na base de dados PubMed. Palavras-chave: "xerostomia", "radiotherapy", "chemotherapy", "head and neck cancer".

DISCUSSÃO

RADIOTERAPIA
O objetivo principal passa por alcançar uma dose oncológica da radiação nas lesões e ao mesmo tempo preservar uma quantidade dos tecidos circunvizinhos que, ao contrário, são fundamentalmente sensíveis por natureza, resultando em alterações locais irreversíveis. Sendo assim, a radiação pode provocar danos permanentes em alguns tecidos normais, nomeadamente nos glândulas salivares em que o crescimento das glândulas é lentamente substituído por renovação contínua e hábito de viver com células e tecidos glândulares salivares (pouco tempo após a exposição inicial e sobre sobrevivência).

Quando os glândulas salivares estão sob tensão ao longo da radiação, a prevalência de xerostomia varia de 51 a 100% com duração da dose entre 50 e 62 Gy em diferentes estudos. A sobrevivência (para doses de radiação total) (para a dose entre 30 e 70 Gy) também está relacionada ao estado patológico. (Fig 1)

QUIMIOTERAPIA
Durante o tratamento ocorre alteração do fluxo salivar (20-90%) submetido ao fluxo de salivário das glândulas, podendo ocorrer perfúria oral (para doses entre 1 e 3 anos após o fim do tratamento). Esta alteração pode ser associada pelo aumento da salivação (7 meses após o término da radiação durante 43 meses) e alteração entre de manutenção das glândulas salivares (uma semana após o fim do tratamento), resultando em doses dos glândulas salivares com alterações do seu tamanho e um aumento da morte celular.

A QT provoca a destruição direta da células salivares salivares interferindo diretamente nas células, alterando-as e até mesmo nos níveis de que no glândulo produzida saliva naturalmente e secretada.

Esta ação combinada ao tratamento radiofônico ao longo de a QT desmatará uma quantidade maior das glândulas que poderá ser recuperada por outras glândulas de reserva salivares, alterando flora e tipos de QT salivares, alteração de secreção salivar e redução de QT devido ao menor número salivares sobreviventes. Interferência diretamente sobre produção salivares devido à base e componentes salivares. A alteração da saliva, a sua composição e a manutenção salivares salivares da QT desmatará em proporção ao desenvolvimento da xerostomia. (Fig 2)

TRATAMENTO COMBINADO

A literatura mostra que quando os efeitos toxicológicos associados podem prejudicar o sucesso oncológico, a toxicidade da radiação foi mais evidente em situações de terapia oncológica combinada (quimiorradioterapia). Portanto, este trabalho pretende apresentar uma melhor compreensão do mecanismo de maior toxicidade da combinação.



Fig 1. Aparato de radioterapia acelerador linear de partícula de radiação (Imagem adaptada de Radio Oncology - 2015)



Fig 2. Quimioterapia Intravenosa (Imagem adaptada de Análises Câncer Saúde)

CONCLUSÃO

1- Os mecanismos responsáveis pelo aparecimento de xerostomia devido à quimioterapia não estão bem compreendidos, apesar de se verificar uma diminuição transitória do fluxo salivar durante a terapêutica.

2- A xerostomia e a radioterapia têm uma relação bem estabelecida, sendo a RT uma das principais etiologias desta. A RT acarreta maior probabilidade de aparecimento de xerostomia que a quimioterapia (com maior prevalência e cronicidade). Esta situação pode ser evitada se a radiação das glândulas salivares puder de alguma forma ser poupada através de alterações no posicionamento do campo ou proteção.

3- Pacientes submetidos a terapêutica combinada têm maior predisposição a xerostomia que numa terapêutica isolada.

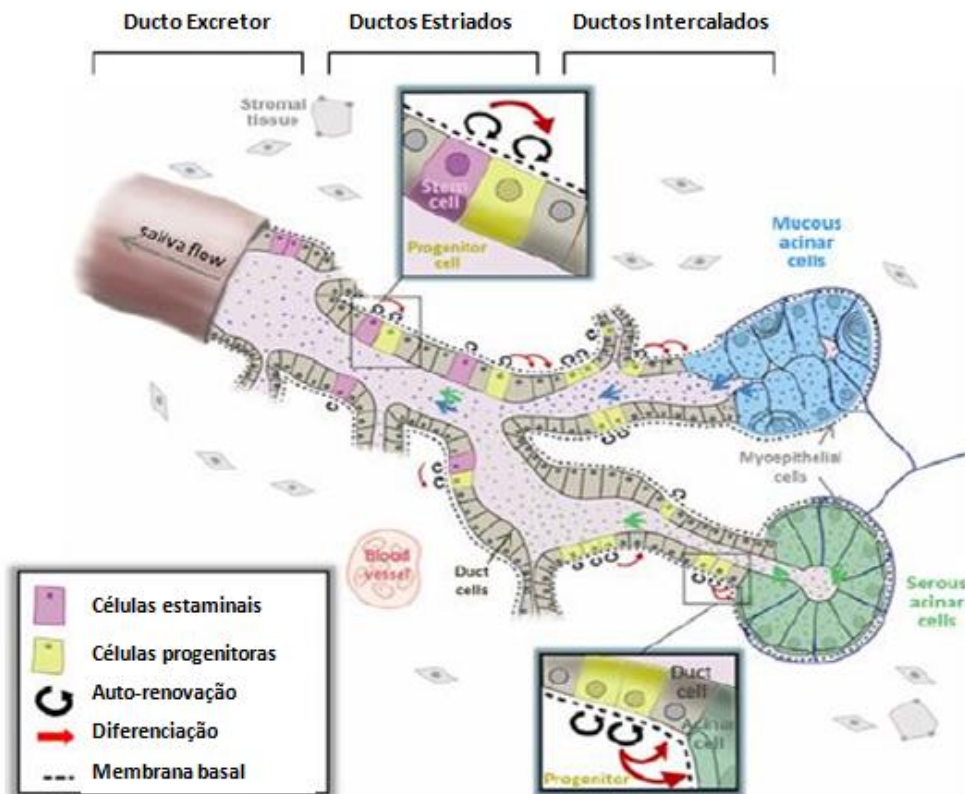
O médico-dentista tem um papel fundamental no diagnóstico, tratamento e acompanhamento da xerostomia, salientando a importância da existência de uma equipa multidisciplinar no que diz respeito ao tratamento dos doentes oncológicos.

MAFRA, A.M.; TAVARES, V. Xerostomia como efeito adverso da oncoterapia: tratamento isolado versus combinado. In: XXII Jornadas Internacionais de Medicina Dentária no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Lisboa: ISCED; 2015. p. 1-4.

Anexo 2: Novas terapêuticas em desenvolvimento para o tratamento de cânceros da cabeça e do pescoço

Tipo de terapia	Método de ação
Terapias alvo	<ul style="list-style-type: none">- Bloqueio de recetores do fator de crescimento- Bloqueio de enzimas específicas- Modificação de funções das proteínas- Indução de apoptose- Inibição da angiogénese- Estimulação de células do sistema imunitário
Terapia biológica/Imunoterapia	Anticorpos desenvolvidos em laboratório e citocinas utilizados para ajudar a eliminar as células cancerígenas ou aumentar a função imunitária.
Viroterapia	Utiliza vírus como por exemplo o adenovírus como vetores para transportar genes às células malignas e interferirem com o seu crescimento.
Terapia génica	Inserir genes nas células imunitárias para aumentar o reconhecimento e eliminação das células cancerígenas ou inserir nas células cancerígenas para aumentar a produção de citocinas atraindo as células imunitárias.
Vacinas do cancro	Estimulam a função imunitária por introduzirem artificialmente antígenos no corpo como uma prevenção da futura doença.

Anexo 3: Representação esquemática de uma glândula salivar genérica em que as células estaminais/progenitoras se encontram no sistema ductal (principalmente no ducto estriado e intercalado). A população de células estaminais fornece a população de células progenitoras que, por sua vez, se conseguem diferenciar nas diferentes células acinares e ductais maduras. Ambas as populações celulares estaminais e progenitoras possuem a capacidade de autoregeração e diferenciação (adaptado de Pringle et al., 2013).



Anexo 4: Diagnóstico da xerostomia (adaptado de Napenas, Brennan & Fox, 2009).

História Clínica focada em:
Doenças sistémicas ou locais Traumas Medicação
Questionários acerca do sintoma
“Costuma de beber líquidos para conseguir engolir os alimentos secos?” “Sente a boca seca enquanto come uma refeição?” “Tem dificuldade em engolir alimentos?” “A quantidade de saliva na sua boca parece ser pouca, muita ou não se apercebe disso?”
Exame Clínico
Extra-oral
Glândulas Salivares Major Nódulos linfáticos
Exame Intra-oral
Tecidos moles Periodonto Dentes
Medição do fluxo salivar
Estimulado Não-estimulado Fluxo ductal de cada glândula salivar (parótida, submandibular e sublingual)
Análises sialoquímicas
Estudos laboratoriais do soro
Hemograma completo com diferencial Marcadores auto-ímmunes (p.e. anticorpos anti-nucleares, anti-SS A, anti-SS B, factor reumatóide) Imunoglobulinas séricas
Taxa de sedimentação de eritrócitos
Imagiologia salivar
Sialografia Cintilografia Ultrasonografia Ressonância magnética Tomografia computarizada Radiografias simples
Biópsia das Glândulas Salivares
Glândulas salivares labiais minor Biópsia aspirativa com agulha Glândulas salivares major

Anexo 5: Outros exames complementares de diagnóstico utilizados na hipossalivação/xerostomia

a) Sialografia

A sialografia é um exame radiográfico que se baseia na injeção de um contraste líquido radiopaco, geralmente o iodo (1 a 2 ml), introduzido através do canal excretor das glândulas salivares major (Stenon ou Wharton). O contraste é distribuído pelo sistema de conductos das glândulas. A sialografia permite visualizar a permeabilidade dos ductos envolvidos na secreção salivar e despistar a presença de obstruções nos conductos, a partir de radiografias seriadas. É uma técnica útil na observação da anatomia dos ductos excretores, da presença de tumores ou de cálculos salivares. Com a introdução de técnicas mais recentes, a sialografia perdeu o seu valor no diagnóstico e estudo da função salivar (Gallardo, 2008; Jiménez et al., 2009; Monasterios & Llabrés, 2014; Napenas et al., 2009).

b) Biópsia das glândulas salivares minor

A biópsia das glândulas minor é um procedimento simples e constitui um indicador útil da presença de patologias locais ou sistémicas subjacentes que afetam a secreção salivar (Plemons et al., 2014). Consiste na administração de anestesia local por infiltração no lábio inferior e de seguida é realizada uma pequena incisão horizontal na mucosa interna do lábio, entre a linha média e a comissura labial. As glândulas minor são então dissecadas, libertando-as da fáscia com uma área de pelo menos 5 mm², o equivalente a uma área que abrange cinco glândulas salivares minor. O exame histopatológico baseia-se no infiltrado linfóide, na atrofia acinar e na hipertrofia do epitélio ductal, com uma obstrução gradual da luz e desenvolvimento de ilhas de células mioepiteliais formadas a partir desse epitélio ductal hipertrofiado (Gallardo, 2008; Jiménez et al, 2009). As alterações histológicas podem ser reversíveis, no caso da medicação, ou irreversíveis, que é o caso do SS (daí ser um exame útil no diagnóstico do SS). As amostras de tecido são classificadas de acordo com o grau de inflamação dentro da glândula salivar. É também importante no despiste da disfunção da glândula salivar causada por doenças como a amiloidose, a sarcoidose ou outras (Plemons et al., 2014).

Outra biópsia utilizada no caso das glândulas salivares é a biópsia aspirativa com agulha fina de 20 ml. Nesta técnica é utilizada a imunofluorescência para identificar determinados componentes bioquímicos que inclui o estudo de alguns canais de iões

como o sódio, cloro e potássio. É a biópsia de eleição no caso de massas salivares, com uma viabilidade de 95% para os tumores das glândulas salivares. No entanto, tem menor eficácia no despiste de patologias de doenças não tumorais (Gallardo, 2008; Jiménez et al, 2009; Monasterios & Llabrés, 2014).

c) Cintilografia

A cintilografia é uma técnica auxiliar de diagnóstico não invasiva que se baseia na injeção intravenosa de um radioisótopo nas glândulas salivares, o tecnécio 99 (Tc99). Este radioisótopo é um emissor de raios gama que é captado e excretado pelas glândulas salivares permitindo a sua visualização (tamanho, forma e posição) através de imagem e o seu mecanismo de excreção, isto é, a sua funcionalidade. Deste modo, podemos avaliar o grau de gravidade da disfunção, o tempo de incorporação e de excreção do Tc99. A medição da absorção e secreção para a cavidade oral pode determinar a presença e a extensão do tecido acinar não funcional. As duas alterações que se observam com maior frequência são um atraso na secreção salivar e uma assimetria entre as duas glândulas parótidas (Gallardo, 2008; Jiménez et al., 2009; Napenas et al., 2009).

d) Radiografias Simples

As radiografias convencionais ou simples, que é o caso da ortopantomografia, radiografia periapical e radiografia oclusal, são úteis na deteção de massas salivares como os cálculos. Deste modo, as radiografias simples permitem o despiste de uma litíase do canal de Wharton, observando-se a sua forma, tamanho e posição. No entanto, em cerca de 2 em 10 casos, os cálculos não são evidentes e é necessário recorrer a outro exame auxiliar de diagnóstico (Monasterios & Llabrés, 2014).

e) Tomografia Computarizada e Ressonância Magnética

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são exames complementares de diagnóstico úteis na deteção de neoplasias, permitindo visualizar a sua evolução clínica, invasão dos tecidos e possíveis metastizações. A TC tem sido utilizada no caso de suspeita de tumores das glândulas salivares auxiliando no diagnóstico de maligno ou benigno. A RM tem as mesmas indicações que a TC com indicação para os tecidos moles. Tem a capacidade de visualizar estruturas que contêm

água, identificar quistos e massas sólidas nas glândulas e nos gânglios linfáticos (Monasterios & Llabrés, 2014; Napenas et al., 2009).

f) Ecografia

A ecografia é um exame fácil de realizar, rápido e com baixo custo. Permite visualizar massas salivares possibilitando a determinação das suas características: sólidas, quísticas, multifocais (Monasterios & Llabrés, 2014).

g) Testes sanguíneos

Estudos laboratoriais, como o hemograma completo, podem ser úteis quando existe uma suspeita da xerostomia estar relacionada com uma doença sistémica. A pesquisa de autoanticorpos pode ser útil quando a xerostomia está associada com xeroftalmia, uma característica da SS, incluindo resultados sorológicos positivos para anticorpo anti-nuclear do soro, fator reumatóide ou os anticorpos anti-SS-A (anti-Ro) ou anti-SS-B (anti-La) (Plemons et al., 2014).

Anexo 6: Diferentes sialogogos gustatórios, mecânicos e farmacológicos (adaptado de Vissink et al., 2010)

Sialogogos gustatórios e mecânicos
Substâncias ácidas
Doces ácidos (sem açúcar) Bebidas ácidas ou efervescentes (sumo de limão, ácido cítrico, soro de leite/leitelho) Cristais de ácido cítrico Algodão ou gazes embebidas numa solução de ácido cítrico e glicerina Pastilhas de limão Fatias de limão Pastilhas de vitamina C
Substâncias miscelâneas
Pedaços secos de raiz de cana (calami rhizome) Pastilhas elásticas sem açúcar Doces sem açúcar Vegetais ou frutas
Sialogogos farmacológicos
Pilocarpina Cevimelina Betanecol Carbacol Anetoltriona Fisostigmina Metacolina Folia Jaborandi e tinctura Jaborandi Neostigmina Nicotinamida ou ácido nicotínico Iodeto de potássio