



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ANAMARIA MORAES COTA

INJÚRIAS CAUSADAS ÀS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA
REVISÃO DE LITERATURA

BELO HORIZONTE

2014

ANAMARIA MORAES COTA

INJÚRIAS CAUSADAS ÀS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Neves Abdo

Belo Horizonte

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 Faculdade de Odontologia
 Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
 Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha
 Belo Horizonte – MG – 31.270-901 – Brasil
 Tel. (31) 3409-2470 Fax: (31) 3409-2472
 e-mail: odonto-posgrad@ufmg.br



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia da aluna **ANAMARIA MORAES COTA**, do Curso de Especialização em Estomatologia, realizado no período de 01/03/2013 a 06/06/2014.

Aos 06 dias do mês de junho de 2014, às 08:30 horas, na sala de Pós-Graduação (3412) da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora, composta pelos professores Evandro Neves Abdo (orientador), Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha e Vagner Rodrigues dos Santos. Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à Apresentação da Monografia intitulada **“Injúrias Causadas as Glândulas Salivares Pós-Radioterapia- Revisão De Literatura”**. Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pela aluna foi 95,0 – (NOVENTA E CINCO —) pontos, e a Comissão Examinadora decidiu pela sua APROVAÇÃO ———. Para constar, eu, Evandro Neves Abdo, Presidente da Comissão, lavrei a presente ata que assino, juntamente com os outros membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 06 de junho de 2014.


 Prof. Evandro Neves Abdo
 Orientador


 Prof. Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha


 Prof. Vagner Rodrigues dos Santos

DEDICATÓRIA

A meu pai, Afonso, *in memorium*, que sempre me apoiou e nunca me faltou.

Homem admirável

Filho exemplar

Marido amoroso

Professor dedicado

Pai idolatrado

Avô perfeito

Amigo fiel.

Ser muito amado por nós que Deus, em sua sabedoria, levou para junto de si.

Pai, amor e respeito eternos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois sem ele nada sou.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Evandro Neves Abdo, pela paciência, compreensão e incentivo, os quais tornaram possível a conclusão desta monografia, que tanto completou os meus conhecimentos.

A todos os professores que vieram abrilhantar, com os seus ensinamentos, a nossa especialização, destacando-se os professores Dr. Ozair Leite, Dr. Ricardo Alves Mesquita e Dr. Marcelo Drummond Naves que durante todo este tempo se dedicaram a mostrar-nos o quanto é bom estudar.

Ao Prof. Dr. Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha, que assessorou-me na escolha do tema desta monografia.

À minha mãe Rita, minha melhor amiga e confidente, por sua capacidade de acreditar e investir em mim.

Ao meu marido, José Luiz, pessoa com quem amo compartilhar a vida e a profissão e que, de forma especial e carinhosa, deu-me força e coragem nesta caminhada.

Aos meus filhos, Maria Gabriela e Pedro Paulo que, embora não tivessem conhecimento disto, iluminaram de maneira especial os meus pensamentos, levando-me a buscar novos conhecimentos.

Em especial e não menos importante, aos melhores colegas que eu poderia ter: Fábio, Florença e Ricardo. Obrigada pelo carinho e pela amizade. Com vocês aprendi a superar dificuldades e a ver a vida de um jeito diferente e melhor. Sentirei saudades.

E a todos aqueles que de alguma forma estiveram próximos a mim,

Muito Obrigada!

“Educação não é o aprendizado de fatos, mas
é o treinamento da mente para pensar”.

Albert Einstein

RESUMO

A radioterapia apresenta um importante papel no tratamento da maioria das pessoas com câncer de cabeça e pescoço. Apesar de todos os benefícios que a radioterapia traz, danos aos tecidos saudáveis, que circundam a região tumoral, são inevitáveis. As glândulas salivares, por estarem muitas vezes nos portais de radiação, são muito afetadas devido à radioterapia. Através de uma revisão de literatura, baseada em 27 artigos a partir de 2003 e 5 livros didáticos, observou-se que as injúrias causadas nas glândulas salivares durante e principalmente após a radioterapia vão desde efeitos colaterais agudos a efeitos colaterais crônicos, afetando as estruturas das glândulas salivares. Devido à perda quantitativa e qualitativa do seu fluxo salivar, quadros de mucosites, candidíases, problemas periodontais, cáries rampantes e xerostomia são doenças muito comuns em pacientes irradiados devido ao câncer de cabeça e pescoço. A xerostomia mostrou ser o efeito colateral mais evidente, sendo muitas vezes irreversível, afetando significativamente a qualidade de vida destes pacientes.

Palavras chaves: injúrias da radiação, glândulas salivares, câncer de cabeça e pescoço, xerostomia.

ABSTRACT

Radiotherapy plays an important role in the treatment of most people with head and neck cancer. Despite all the benefits that brings radiotherapy, damage to healthy tissues surrounding the tumor region are inevitable. The salivary glands, as they are often in the radiation portals are greatly affected due to radiotherapy. Through a literature review, based on 27 articles from 2003 and 5 textbooks, it was observed that the injuries in the salivary glands during and especially after radiotherapy side effects ranging from acute to chronic side effects, affecting the structures of salivary glands. Due to the quantitative and qualitative loss of his salivary flow, frames mucositis, candidiasis, periodontal problems, rampant caries and xerostomia are common diseases in irradiated patients due to head and neck cancer. Xerostomia proved to be the most obvious side effect, often irreversible, significantly affecting the quality of life of these patients.

Key words: radiation injuries, salivary glands, head and neck cancer, xerostomia.

LISTAS DE FIGURAS

FIGURA 1 = ANATOMIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	19
FIGURA 2 = ESTRUTURAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES	21
FIGURA 3 = CÉLULAS SEROSAS	22
FIGURA 4 = CÉLULAS MUCOSAS	22
FIGURA 5 = HISTOLOGIA DA GLÂNDULA PARÓTIDA	23
FIGURA 6 = HISTOLOGIA DA GLÂNDULA SUBMANDIBULAR	23
FIGURA 7 = HISTOLOGIA DA GLÂNDULA SUBLINGUAL	23
FIGURA 8 = VARIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO ELETROLÍTICA DA SALIVA EM FUNÇÃO DO FLUXO SALIVAR	25
FIGURA 9 = RADIOTERAPIA CONVENCIONAL	28
FIGURA 10 = RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA	30
FIGURA 11 = SIALOGRAFIA COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	35/36
FIGURA 12 = ULTRASSONOGRRAFIA	37
FIGURA 13 = TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	38
FIGURA 14 = CINTILOGRAFIA	39
FIGURA 15 = MUCOSITE ORAL INDUZIDA	42
FIGURA 16 = CANDIDÍASE	42
FIGURA 17 = CÁRIE DE RADIAÇÃO	43
FIGURA 18 = DOENÇA PERIODONTAL	43/44
FIGURA 19 = QUADROS DE XEROSTOMIA	44
FIGURA 20 = FISSURAS LINGUAIS	45

LISTAS DE ABREVIATURAS

CCP = câncer de cabeça e pescoço

Cl⁻ = íons cloro

Gy = gray, dosagem usada na radioterapia. 1 gray = 100 centigray (cGy)

HCO₃⁻ = bicarbonato

IgA = imunoglobulina A secretora

IMTR = radioterapia de intensidade modulada

K⁺ = íons potássio

Na⁺ = íons sódio

NaCl = cloreto de sódio

ph = potencial hidrogeniônico

PRPs = proteínas ricas em prolina

QV = qualidade de vida

RM = ressonância magnética

RTC-3D = radioterapia conformada tridimensional

Rxt = radioterapia

SCN⁻ = íons tiocianato

SUS = sistema único de saúde

TC = tomografia computadorizada

US = ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECÍFICO	15
3. METODOLOGIA	16
4. REVISÃO DA LITERATURA	17
4.1 ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISILOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	17
4.1.1 Anatomia das glândulas salivares	19
4.1.1.1 Glândula parótida	19
4.1.1.2 Glândula submandibular	19
4.1.1.3 Glândula sublingual	20
4.1.1.4 Glândulas salivares menores	20
4.1.2 Histologia das glândulas salivares	21
4.1.3 Fisiologia das glândulas salivares	24
4.1.3.1 Secreção salivar	24
4.1.3.2 Processos de transporte ativo das cargas iônicas	24
4.1.3.3 Efeito vasodilatador da secreção salivar	25
4.1.3.4 Proteínas das glândulas salivares e suas funções	26
4.1.3.5 Funções digestivas das glândulas salivares	26
4.2 RADIOTERAPIA NOS PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	27
4.3 MÉTODOS PARA SE AVALIAR A FUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA	32
4.3.1 Avaliação histológica	32
4.3.2 Medição do fluxo salivar	33
4.3.3 Exames de imagem	34
4.3.3.1 Ressonância Magnética	34
4.3.3.2 Ultrassonografia	36
4.3.3.3 Tomografia Computadorizada	37
4.3.3.4 Cintilografia	39
4.3.4 Questionário de xerostomia	49

4.4 ALTERAÇÕES RELACIONADAS COM A DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA	40
4.5 DOENÇAS RELACIONADAS COM A DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES DEVIDO A RADIOTERAPIA	41
4.5.1 Mucosite	41
4.5.2 Candidíase	42
4.5.3 Cárie de radiação	42
4.5.4 Doença periodontal	43
4.5.5 Xerostomia	44
4.6 IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA (QV) NOS PACIENTES COM CCP ASSOCIADO ÀS ALTERAÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA	45
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÕES	50
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade mundial e a radioterapia (Rxt) é uma modalidade efetiva para o seu tratamento porém, o paciente sofre sérios efeitos colaterais causados em decorrência da radiação.⁵

A Rxt para pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) tem um papel importante, seja associada a procedimentos cirúrgicos, à quimioterapia ou mesmo isoladamente, porém, resulta em severos efeitos colaterais secundários como diminuição na produção de saliva, disfagia, mucosites orais, má nutrição, aumento de infecções orais, dentre outros, reduzindo a qualidade de vida dos pacientes.²⁴

A radioterapia para o CCP deve ser feita com muito cuidado, pois vários órgãos importantes estão situados ao redor da área irradiada.¹⁸

Muitos pacientes com CCP são submetidos a altas doses de Rxt em grandes áreas incluindo a cavidade oral, maxila, mandíbula e glândulas salivares. Apesar dos avanços na prevenção das estruturas teciduais, a Rxt ainda causa muitas reações adversas na cavidade oral.¹³

Pacientes com CCP tratados com Rxt experimentam sequelas graves, como a xerostomia. Com doses de radiação de 10-15 Gy, muitos pacientes já relatam uma redução do fluxo salivar.²²

Após uma dose de 30 Gy, verifica-se uma redução no volume das glândulas salivares (principalmente a parótida), muitas vezes, irreversível.²⁰

Como a saliva é responsável por múltiplas funções orais, ela se torna indispensável para uma boa recuperação e manutenção da saúde do paciente com CCP tratado com radioterapia. A sua hipofunção acarreta vários distúrbios que podem comprometer o andamento do tratamento.³⁰

Estudos usando animais como modelo têm sido utilizados para se entender a sensibilidade das glândulas salivares durante e após a radioterapia. Consistentes com os estudos em humanos, todos estes modelos demonstraram perda de função aguda e crônica, embora os mecanismos responsáveis por estas alterações nas glândulas sejam ainda muito debatidos.⁹

Tendo em vista a importância das glândulas salivares, a proposta desta revisão é abordar os danos causados às glândulas salivares durante e após a radioterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

2. OBJETIVOS

2.1- GERAL

Apresentar uma revisão da literatura sobre as consequências da radioterapia de cabeça e pescoço nas glândulas salivares.

2.2- ESPECÍFICOS

Fazer uma revisão da literatura sobre a qualidade de vida dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço correlacionada à hipossalivação e/ou à xerostomia.

3. METODOLOGIA

Nesta revisão de literatura foram pesquisados, pelo site da Pubmed entre os dias 26/08/2013 a 30/10/2013, somente artigos em língua inglesa e de livre acesso, a partir de 2003, constando de 27 artigos, além de 5 livros didáticos.

A busca foi feita com base nas seguintes palavras chaves:

- câncer de cabeça e pescoço – head and neck cancer
- injúrias da radiação – radiation injuries
- glândulas salivares – salivary glands
- qualidade de vida – quality of life
- xerostomia - xerostomia

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares têm um papel importante na saúde oral, auxiliando na digestão dos alimentos, protegendo a mucosa oral, facilitando a remineralização dos tecidos dentais, umedecendo o bolo alimentar ajudando, assim, na deglutição.¹⁰

A saliva também ajuda na gustação, uma vez que a solubilização dos alimentos estimula os botões gustativos; regula a temperatura dos alimentos, resfriando-os ou aquecendo-os de acordo com a temperatura corporal; tem ação tamponante, devido ao seu pH alcalino, que protege a mucosa contra produtos ácidos; e na fonação, que é facilitada pelo umedecimento oral.¹⁷

A boca hospeda bactérias patogênicas que podem destruir os tecidos e causar cáries dentárias. A saliva ajuda a lavar a boca das bactérias patogênicas, bem como das partículas de alimentos que proveem o suporte metabólico dessas bactérias e, através de diversas enzimas proteolíticas, principalmente a *lisozima*, atua nas estruturas da parede da célula bacteriana, rompendo sua cápsula, permitindo a entrada dos íons *tiocianato* (SCN^-), um agente bactericida constituinte da saliva, que levará à lise e morte da célula bacteriana^{11,17}. A saliva também possui uma quantidade significativa de anticorpos, que destroem algumas bactérias orais, incluindo algumas cariogênicas.¹¹

Visto isso, de acordo com Hand (2008), observam-se as seguintes funções da saliva:

- *Proteção*: seu fluxo leva para longe as bactérias não aderidas e outros detritos; depura os açúcares na boca, limitando a sua disponibilidade a microrganismos acidogênicos da placa; promove a lubrificação dos tecidos orais; formam barreiras contra estímulos nocivos.
- *Efeito tampão*: os íons bicarbonato e os fosfatos ajudam a proteger os dentes contra a desmineralização causada pelo metabolismo do açúcar produzido pelos ácidos bacterianos: ajuda a aumentar o pH, devido ao metabolismo das proteínas e peptídeos por algumas bactérias, produzindo ureia e amônia.

- *Formação de película:* pelas proteínas salivares que se ligam à superfície dos dentes, ao cálcio e às bactérias orais.
- *Manutenção da integridade do dente:* sendo a saliva supersaturada de íons cálcio e fosfato, ela ajuda na maturação pós-eruptiva do esmalte e na remineralização de lesões iniciais de cárie.
- *Ação antimicrobiana:* feita pela mucina, proteínas lisozima, lactoferrina e peptídios catiônicos antimicrobianos (histatinas, defensinas e catelicidina), levando a uma atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral. A imunoglobulina salivar, a *imunoglobulina A secretora* (IgA), aglutina microrganismos específicos, prevenindo sua adesão aos tecidos orais, formando aglomerações que são deglutidas.
- *Reparação tecidual:* devido a presença de peptídeos biologicamente ativos e de algumas proteínas, em condições ainda experimentais, estes estimularam o crescimento tecidual, sua diferenciação, cicatrização e outros efeitos benéficos.
- *Digestão:* através da amilase e lipase salivar que iniciam o processo digestivo e das propriedades de umedecimento, lubrificação e deglutição do bolo alimentar.
- *Gustação:* dada através da solubilização de substâncias alimentares, a fim de que elas possam ser percebidas pelos receptores gustativos localizados nos botões gustativos.

Em humanos há três pares de glândulas salivares maiores: a parótida, a submandibular e a sublingual, bem como numerosas glândulas salivares menores espalhadas por quase toda a mucosa oral.³

As três glândulas salivares maiores produzem aproximadamente 90% da secreção salivar total. É secretado de 1 a 1,5 litro de saliva por dia, correspondendo a uma taxa secretória de 1 ml/min/g de tecido. É um volume bastante elevado, superando muito o peso das glândulas. A secreção salivar é regulada unicamente pelo sistema nervoso autônomo e seu fluxo total resulta do produto da secreção de todas as glândulas salivares, representando o índice de umidade oral e indicando o grau do metabolismo das glândulas. Classifica-se em: *não estimulada ou em repouso*: mostra o fluxo salivar na ausência do estímulo exógeno e *estimulada*: origina-se de aferências sensoriais ou devido a atividade motora do aparelho estomatognático.¹⁷

4.1.1 Anatomia das glândulas salivares

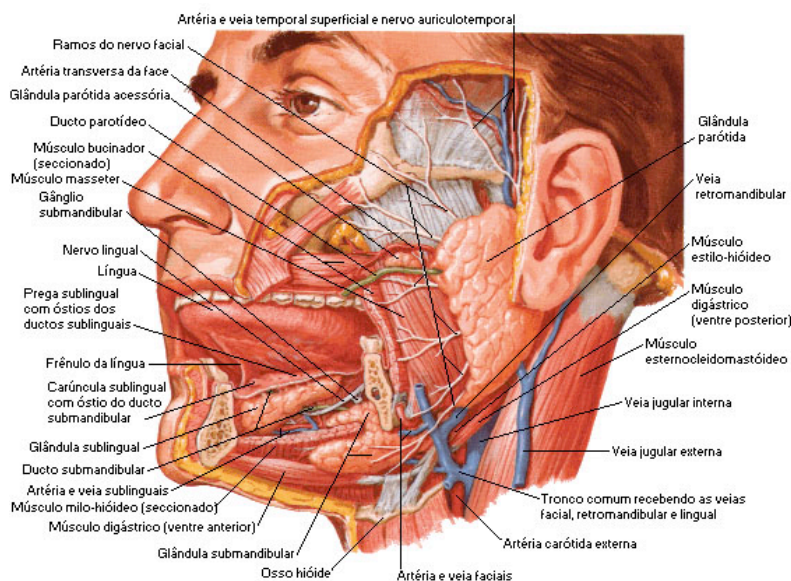


Figura 1: Anatomia das glândulas salivares

<http://www.auladeanatomia.com/digestorio/sistemadigestorio.htm>

4.1.1.1 Glândula parótida

É a maior das três glândulas salivares maiores, localizando-se abaixo do arco zigomático, abaixo e à frente do meato acústico externo, na frente do processo mastoide, sobre o músculo masseter e atrás do ramo da mandíbula. Sua extremidade inferior ou ápice está abaixo e atrás do ângulo da mandíbula. É uma glândula exócrina composta, pesando cerca de 20 a 30 g. Tem uma forma aproximada de uma pirâmide invertida, com três faces. Apresenta, portanto, *ápice, base, face lateral, face anterior e face póstero-medial*.¹⁹

Figura 1

O principal ducto excretor da glândula parótida é o ducto de Stensen, que drena a saliva a nível do 2º molar superior. Secreta principalmente saliva estimulada, sendo 60% do total do fluxo salivar.³ Figura 1

4.1.1.2 Glândula submandibular

É a segunda maior das três glândulas salivares localizada abaixo do assoalho da cavidade oral³ e do ângulo da mandíbula¹⁷. A glândula tem massa de 10 a 15 g.¹² Compreende um corpo (superficial, maior) e um processo profundo (menor). As duas partes são contínuas entre si, ao redor da borda posterior do músculo milo-hioideo. Encontra-se parcialmente acima e parcialmente abaixo da metade posterior da base da mandíbula.¹⁹ Figura 1

O principal ducto excretor da glândula submandibular é o ducto de Wharton, produzindo 90% do total da saliva em repouso, mas contribuindo somente 20% a 40% do total da saliva quando estimulada.³ Figura 1

4.1.1.3 Glândula sublingual

É a menor entre os três pares das glândulas salivares maiores localizadas abaixo do assoalho da boca, próximo à linha média da mandíbula³, entre a mucosa e o músculo milo-hioideo, pesando cerca de 2 g.¹²

Superiormente, relaciona-se com a mucosa do assoalho da boca e, inferiormente com o músculo milo-hioideo. Anteriormente, se relaciona com a face interna do corpo da mandíbula e ainda com a glândula oposta. Posteriormente, relaciona-se com o processo profundo da glândula submandibular e o ducto de Wharton; lateralmente com a fôvea sublingual da face interna da mandíbula; e medialmente com o músculo genioglossa, do qual se separa pelo nervo lingual e ducto submandibular.¹⁹ Figura 1

Sua participação na saliva estimulada é de 2% a 5%. Suas secreções podem fluir tanto pelo ducto de Wharton quanto pelos ductos excretores que desembocam no assoalho da cavidade oral.³

Os ductos sublinguais abrem-se diretamente na cavidade bucal por uma série de orifícios (de 10 a 30 geralmente) ao longo da prega lingual no assoalho da cavidade oral.¹⁹

4.1.1.4 Glândulas salivares menores

Estão localizadas por toda a cavidade oral, exceto palato duro e gengiva. ¹⁷

As glândulas de Ebner, localizadas abaixo das papilas valadas da língua, tem suas secreções liberadas pelos canais das papilas gustativas, entre as papilas valadas e as fissuras feitas pelo folículo papilar na borda da língua. ¹²

4.1.2 Histologia das glândulas salivares

Estruturalmente as glândulas salivares são tubuloacinares. Os ácinos são as unidades secretoras contendo entre 15 a 100 células. Podem se apresentar de forma esférica ou tubular. Grupos de ácinos são delimitados por tecido conjuntivo formando lóbulos. As células acinares sintetizam e secretam proteínas e um fluido semelhante ao plasma, sendo isotônico em relação a ele. Esta secreção acinar denomina-se *saliva primária* e é drenada pelos ácinos para os ductos intercalares que, nas porções mais distais, denominam-se ductos estriados devido às dobras das membranas basolaterais das células epiteliais. Os ductos estriados dos diversos ácinos se unem formando os ductos intralobulares que se unem aos outros lóbulos originando os ductos extralobulares que, progressivamente, aumentam de diâmetro formando os ductos excretores principais que se abrem na cavidade oral. ¹⁷ Figura 2

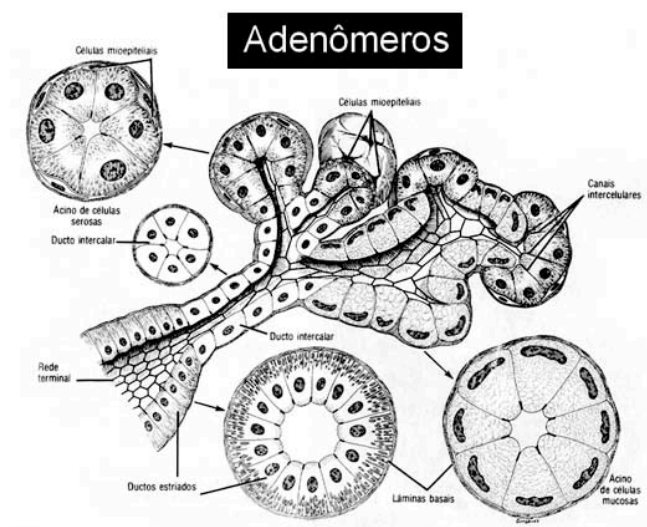


Figura 2: Estruturas das glândulas salivares

<http://disciplinas.uniararas.br/histologia/tecidos/tecido-epitelial-glandular/>

Os dois tipos de células secretoras presentes nas glândulas salivares são:

as serosas: de formato mais esférico. Em geral, produzem proteínas, exercendo ação enzimática e antimicrobiana. ¹² Figura 3

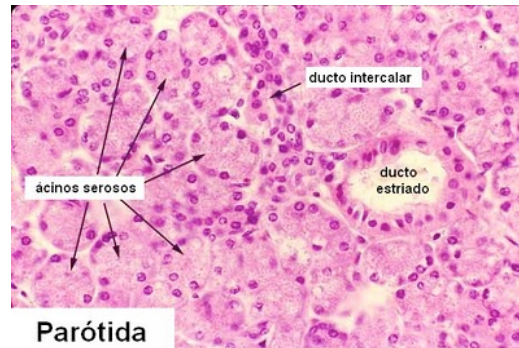


Figura 3: Células serosas

<http://www.teliga.net/2010/11/tecido-glandular-ou-secretor-principais.html>

as mucosas: de formato mais tubular e maior dimensão que as serosas. Produzem a mucina, uma glicoproteína, que ajuda na lubrificação, na proteção das superfícies, ligando e agregando-se a microrganismos. ¹² Figura 4

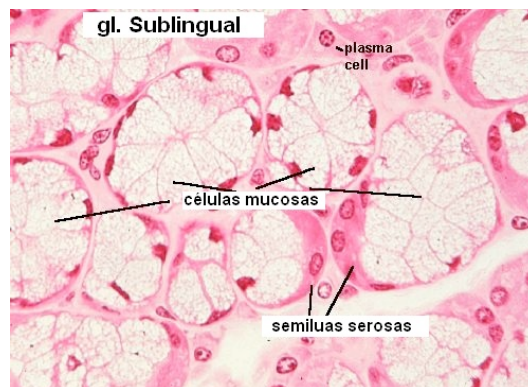


Figura 4: Células mucosas

<http://www.teliga.net/2010/11/tecido-glandular-ou-secretor-principais.html>

A **glândula parótida** é composta por células acinares serosas, que secretam a amilase salivar produzindo uma saliva mais fluida, contendo principalmente água. ¹¹ Figura 5

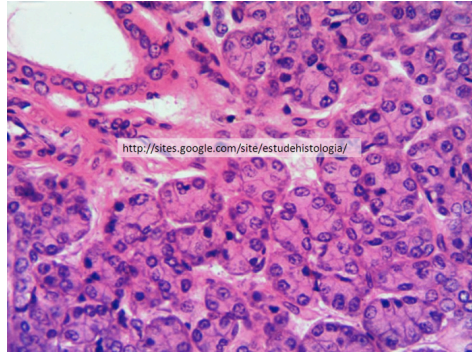


Figura 5: Histologia da glândula parótida

A **glândula submandibular** é uma glândula exócrina mista, composta por células acinares serosas e mucosas. Secreta uma saliva mais espessa e viscosa.³ Pode apresentar semiluas serosas aderidas nas células mucosas com estruturas semelhantes às porções terminais serosas.¹¹ Figura 6

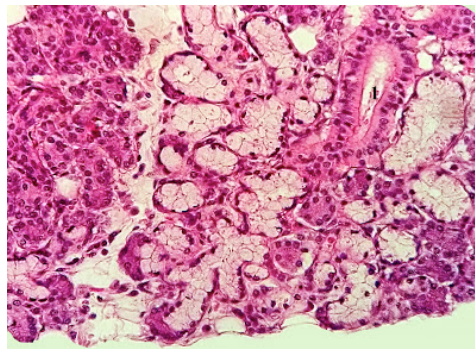


Figura 6: Histologia da glândula submandibular

<http://histoufff.blogspot.com.br/2013/07/submandibular-lamina-48.html>

A **glândula sublingual** é composta de células acinares predominantemente mucosas, produzindo mucina (alfa-glicoproteína).¹⁷ Figura 7

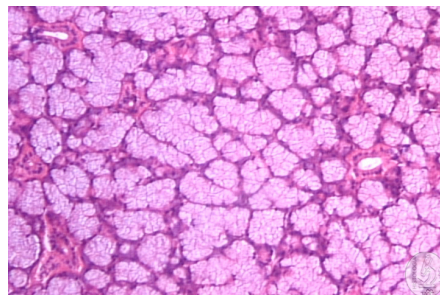


Figura 7: Histologia da glândula sublingual

<http://www.uff.br/atlashistovet/GlSublingual.htm#GlSublingual>

As **glândulas salivares menores** secretam fundamentalmente mucina, drenando sua secreção, exclusivamente mucosa, por toda a cavidade oral.¹⁷

Contrastando com a morfologia das glândulas salivares menores, as **glândulas de Ebner**, são puramente serosas, secretando enzimas digestivas e proteínas com importante função no paladar, preparando e limpando os receptores gustativos para novos estímulos. Sua secreção é lenta, porém contínua, principalmente à noite, quando as glândulas salivares maiores estão, na maioria das vezes, inativas.¹²

4.1.3 Fisiologia das glândulas salivares

4.1.3.1 Secreção salivar

A secreção da saliva é uma operação de dois estágios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo envolve os ductos salivares. A produção da saliva primária contém ptialina e/ou mucina em solução de íons sob concentrações não muito diferentes das típicas dos líquidos extracelulares. À medida que a secreção primária flui pelos ductos, ocorrem dois importantes processos de transporte ativo que modificam bastante a composição iônica da saliva¹¹, tornando a secreção salivar secundária hipotônica em relação ao plasma.¹⁷

4.1.3.2 Processos de transporte ativo das cargas iônicas

Primeiro, levando à absorção ativa do Na^+ e em contra partida à secreção ativa do K^+ , criando uma negatividade elétrica nos ductos salivares e fazendo com que o Cl^- seja absorvido de forma passiva durante a passagem da saliva primária pelas células epiteliais dos ductos excretoras, deixando a concentração dos íons cloreto no líquido salivar muito baixo em comparação ao íons sódio. Segundo, íons bicarbonato são secretados pelo epitélio dos ductos para o lúmen do ducto, devido, em parte, por um processo secretório ativo causado pela troca de bicarbonato por íons cloreto.¹¹

Os ductos estriados possuem uma alta taxa metabólica, modificando a composição da saliva primária acinar devido a reabsorção do NaCl e a secreção de HCO_3^- e de K^+ . A

composição iônica da saliva varia de acordo com o fluxo secretor. A baixos fluxos secretórios, a composição da saliva difere, fundamentalmente, da plasmática, sendo hipotônica em relação a ele. Aumentando o fluxo, a composição salivar se aproxima à do plasma, porém continuando ainda hipotônica em relação a ele. Assim, quanto mais elevado é o fluxo secretor, menos tempo existe para as reabsorções de Na^+ e de Cl^- , as concentrações destes íons se elevam na saliva, aumentando a tonicidade. A concentração de HCO_3^- mantém-se alta porque sua concentração permanece constante, não dependendo da taxa secretória, após valores de fluxo secretor próximos de 1 ml/min. A taxa de K^+ também independe da taxa secretória, ficando sempre superior à plasmática após fluxo secretor próximos de 1 ml/min. Porém, mesmo em altas taxas de fluxo salivar, a tonicidade da saliva não ultrapassa a 70% a do plasma.¹⁷ Figura 8.

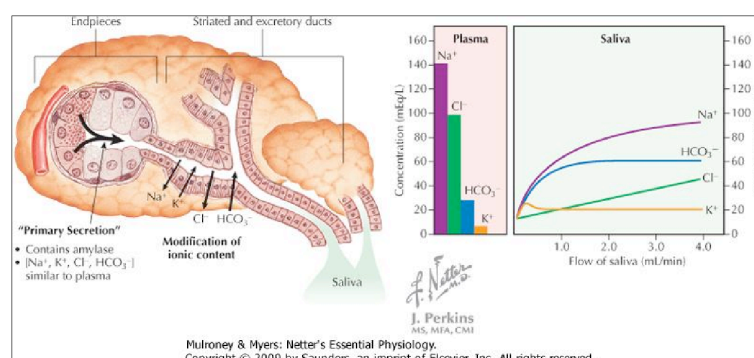


Figura 8: Variação da composição eletrolítica da saliva em função do fluxo salivar

4.1.3.3 Efeito vasodilatador da secreção salivar

A estimulação salivar parassimpática está intimamente ligada com o suprimento sanguíneo para as glândulas, pois a secreção salivar tem necessidade dos nutrientes oriundos do sangue. Os sinais nervosos parassimpáticos produzem a vasodilatação aumentando o fluxo sanguíneo para as glândulas, induzindo um aumento da secreção salivar. Além disso, a própria saliva ajuda na dilatação dos vasos aumentando o fluxo sanguíneo. Este efeito dilatador é causado pela *calicreína*, uma enzima secretada pelas glândulas salivares ativadas, que cliva uma das proteínas do sangue, a alfa2-globulina,

formando a *Bradicinina*, um potente vasodilatador ¹¹, que eleva o fluxo sanguíneo e a taxa metabólica das glândulas salivares. ¹⁷

4.1.3.4 Proteínas das glândulas salivares e suas funções

Segundo Sanioto *et al.* (2013), existem duas proteínas principais e de grande importância nas glândulas salivares. São elas:

Mucina (N-acetil-glicosamina):

- Secretada pelas glândulas salivares maiores submandibular e lingual e pelas glândulas salivares menores.
- Tem a função de lubrificar o bolo alimentar, protegendo a mucosa oral e os dentes da ação mecânica do alimento, facilitando a deglutição.
- Representa 25-30% das proteínas totais na saliva total não estimulada.
- Seus oligossacarídeos funcionam como receptores para adesinas bacterianas, ligando a uma variedade de espécies, incluindo o *Streptococos mutans*.
- Pode estar ainda envolvida na proteção contra a ação viral.

Proteínas Ricas em Prolina (PRPs):

- Secretadas pelas glândulas salivares maiores parótida e submandibular.
- Importante atividade biológica, forte afinidade com a hidroxiapatita, sendo observada na placa dental e na película de mucina que recobre os dentes.
- Inibem o crescimento cristalino do fosfato de cálcio, prevenindo a cristalização dentro da glândula salivar e a formação de tártaro sobre a superfície dentária.
- Tem propriedade lubrificante.

4.1.3.5 Funções digestivas das glândulas salivares

Para Sanioto *et al.* (2013), são duas as enzimas digestivas principais secretadas pelas glândulas salivares:

Amilase salivar (ptialina):

- Secretada pelos ácinos.
- Tem o ph de ação 7,0, podendo agir entre 4,0 e 11,0, sendo inativada rapidamente em valores de ph menor que 4,0.

- Atua na digestão do amido, hidrolisando até 75% dos carboidratos da boca ao estômago.

Lipase lingual:

- Secretada pelas glândulas de Von Ebner da língua.
- Juntamente com a lipase gástrica, denomina-se lipase ácida, porque é ativa em pH menores que 4,0.
- Atua na hidrólise dos triacilgliceróis.

A calicreína, é outra enzima produzida pelas células mesenquimatosas envolvendo os ácinos e os ductos, sendo liberada no meio intersticial após a ocorrência do estímulo neural das glândulas salivares. São também secretadas pela saliva pequenas quantidades de RNAases, DNAases e peroxidases.¹⁷

4.2 RADIOTERAPIA NOS PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

A cada ano, em todo o mundo, mais de 500000 indivíduos são diagnosticados com uma malignidade na região de cabeça e pescoço. A maioria desses pacientes serão submetidos a tratamentos cirúrgicos e radioterapia, juntos ou separadamente.¹

Ao lado da cirurgia, o tratamento radioterápico continua a ser, a despeito dos esforços para se desenvolver novas modalidades, um dos tratamentos primários para o câncer de cabeça e pescoço (CCP).¹⁶

Desta forma, observa-se que a radioterapia tem um importante papel no tratamento dos pacientes com CCP. Porém, dependendo da localização da malignidade, é inevitável que as glândulas salivares, bem como a mucosa bucal e os maxilares sejam incluídos nos portais da radiação, levando a efeitos colaterais muitas vezes irreparáveis, prejudicando a qualidade de vida e, às vezes, o próprio tratamento do paciente.²⁵

O panorama da radioterapia no Brasil no século XXI ainda é bastante diversificado em termos tecnológicos. Os aparelhos para a radioterapia convencional, estabelecida desde a década de 50 – a radioterapia de telecobalto (bi-dimensional ou 2D) têm sido trocados no Brasil pelos aparelhos com aceleradores lineares (nucleares) para a radioterapia

convencional ou 2D, sendo muito utilizados atualmente nos postos do Sistema Único de Saúde (SUS).³² Figura 9.

Radioterapia Convencional

A Radioterapia Convencional 2D consiste em aplicar altas doses de radiação ionizante à lesões localizadas através de imagens radiológicas bidimensionais, como radiografias feitas em equipamentos de radiodiagnóstico convencional, em simuladores ou até mesmo pelo próprio aparelho de radioterapia em que o tratamento será feito.

Os aceleradores lineares e telecobaltos são equipamentos destinados a este tipo de tratamento, uma vez que, os campos de irradiação não são complexos e comumente necessitam apenas de blindagens com geometria regular, de fácil modelagem e manuseio. Moldes, suportes e/ou máscaras podem ser necessários para o conforto e imobilização da região a ser tratada.

Texto extraído do site:

<http://www.irmev.com.br/tratamentos/472/Radioterapia%20Convencional%202D>

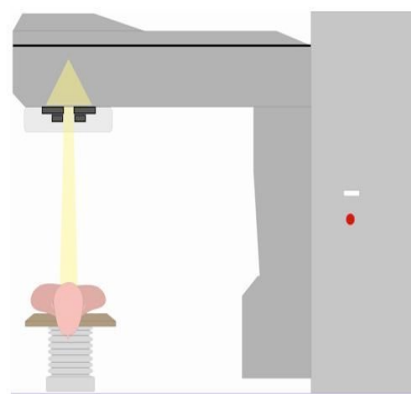


Figura 9: Radioterapia convencional

<http://www.irmev.com.br/tratamentos/472/Radioterapia%20Convencional%202D>

Várias técnicas radioterápicas têm sido descritas e usadas para o tratamento do CCP. Em alguns Centros Oncológicos têm-se usado a radioterapia de intensidade modulada (IMRT). Figura 10.

A IMRT, já uma vertente da radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D), que é uma evolução da 2D, utiliza-se dos aceleradores lineares, tem seu planejamento todo computadorizado, usando imagens refinadas pela TC ou RM. Possui lâminas individuais de proteção e conformação, denominadas de colimadores multifolhas. Sua maior diferença da RTC-3D baseia-se nos processos de otimização do cálculo de modo inverso, o qual produz a conformação de doses mais precisas e individualizadas devido a presença dos colimadores multifolhas, reduzindo radiação nos tecidos sadios, mantendo-a no volume alvo.³²

Estudos mostram que o uso da IMRT ajuda, em alguns casos de CCP, a preservar parcialmente as glândulas salivares, principalmente a parótida, evitando-se, assim, uma xerostomia permanente.⁴

A IMRT, quando corretamente recomendada, pode reduzir doses de radiação nas glândulas salivares maiores e menores, reduzindo os efeitos colaterais causados nestas glândulas, como a boca seca, xerostomia.⁸

Torna-se de grande eficiência em caso de recidiva, evitando mais danos desnecessários em regiões já antes irradiadas.⁷

Porém, embora a IMRT, quando comparada com a radioterapia convencional (2D), mostra-se com uma redução significativa na taxa de pacientes com hipossalivação pós-radioterapia, ainda pelo menos, 40% dos pacientes apresentarão as complicações causadas pela hipossalivação.²⁷

A redução da xerostomia através da preservação de parte das glândulas salivares tem sido a principal razão do uso da IMRT para o CCP, melhorando quadros de xerostomia, se comparados com a radioterapia convencional. Entretanto, estudos ainda são relativamente modestos para melhor verificação.^{14;15}

Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)

O IMRT é uma modalidade radioterápica que, além de conformar também modula a intensidade do feixe de radiação à região a ser tratada. Isso proporciona diferentes

intensidades de feixes a cada ponto dos campos de tratamento, levando a maiores doses na lesão e menores nos tecidos saudáveis adjacentes. A grande vantagem desta modalidade radioterápica é o aumento da probabilidade do controle tumoral com menos efeitos colaterais provenientes do tratamento.

Indicações:

1) **Reirradiações:** são situações em que o paciente já fez radioterapia numa determinada região anteriormente, recebeu altas doses em estruturas saudáveis vizinhas e depois de algum tempo teve uma recidiva local e/ou próximas.

2) **Órgãos saudáveis restringindo a dose total na lesão:** Quando não for possível entregar a dose total necessária ao tumor devido a superação de dose em estruturas saudáveis, justifica-se o emprego do IMRT. Exemplos comuns: próstata, reto, e cabeça/pescoço.

Texto extraído do site:

<http://www.irmev.com.br/tratamentos/894/radioterapia-de-intensidade-modulada-imrt>



Figura 10: Radioterapia de intensidade modulada

<http://www.irmev.com.br/tratamentos/894/radioterapia-de-intensidade-modulada-imrt>

Em um tratamento convencional de pacientes com CCP, clinicamente, as aplicações de radiação são prescritas durante 6 a 7 semanas, sendo fracionadas a 2 Gy (gray) por dia, durante 5 dias consecutivos, dependendo de cada tratamento, num total de 50 a 70 Gy, em média.³

Em humanos, dependendo da localização dos portais de radiação, uma rápida diminuição da taxa do fluxo salivar é observada durante a primeira semana de radioterapia, após a qual há um decréscimo gradual e contínuo para menos de 10% da taxa do fluxo inicial. Embora na literatura mais antiga pensava-se que a glândula submandibular era menos radiosensível que a parótida, ambas foram mostradas serem igualmente sensíveis à radioterapia, pelo menos no que diz respeito às suas funções.²⁷

Devido à sua posição anatômica, as glândulas parótidas são mais comumente irradiadas com altas doses de radiação, principalmente na terapia convencional (2D), devido estarem, muitas vezes, próximas ao campo de radiação.³

As reações adversas à radioterapia dependerão do volume e da dose irradiada, do total da dose, da fração da dose, da idade e condições do paciente e dos tratamentos associados.¹³

Portanto, uma abordagem para se prevenir danos desnecessários nos tecidos saudáveis, dentre eles as glândulas salivares, seria concentrar a radiação maior no volume alvo. Há evidências que sugerem tratamentos múltiplos diários dados em pequenas doses (menores que 1,8 Gy) para a diminuição da incidência da xerostomia, embora regimes menos agressivos possam exacerbar uma toxicidade tardia, causando danos nas glândulas salivares.⁶

A produção de saliva, principalmente da glândula parótida, é reduzida após doses de 10 a 15 Gy. Para a reparação funcional da glândula, é recomendado doses menores que 25-30 Gy, principalmente em se tratando da parótida.²²

Em geral, não têm sido observadas compensações das glândulas salivares menores em suprir a produção total de saliva.¹⁰

A radioterapia potencializa os efeitos colaterais. Estas reações adversas ocorrem em duas fases distintas: *fase aguda*: durante o tratamento radioterápico ou poucas semanas após, sendo geralmente reversíveis. E a *fase crônica*: ocorre meses ou anos após a radioterapia. São comumente irreversíveis, resultando em incapacidade permanente e

piorando a qualidade de vida do paciente. Podem ser classificadas como leves, moderadas e graves.³²

4.3 MÉTODOS PARA SE AVALIAR A FUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA

4.3.1 Avaliação histológica

A saliva é um fator crítico para múltiplas funções orais. A perda da secreção salivar, seja por qual motivo for, leva a uma morbidade significativa, incluindo disfagia, aumento de infecções orais e considerável desconforto. Mais de 60% dos pacientes com CCP que receberam radioterapia sofrem de um tipo de hipofunção salivar. Como resultado, esforços substanciais tem sido realizados para minimizar ou eliminar a maioria dos efeitos colaterais devido à radioterapia do câncer oral.³⁰

A avaliação histológica pode fornecer informações importantes sobre as mudanças nas glândulas salivares pós-radioterapia, pois a mudança funcional das glândulas está intimamente relacionada com as alterações histológicas. No entanto, a precisão dos achados histológicos poderiam ser influenciados pelo envelhecimento. O envelhecimento provoca uma perda das células acinares. Entre os 20 e 90 anos, perde-se cerca de 30% das células acinares e o tecido do parênquima das glândulas em jovens são lentamente substituídos por tecido fibroso com o avançar da idade.³

As alterações na quantidade e na composição da saliva ocorrem logo após a radioterapia, indicando que o tecido glandular responde à radioterapia de forma aguda. Não se sabe ao certo se isso é decorrente de um *efeito direto* da radiação sobre a secreção e as células ductais dos tecidos das glândulas salivares ou se é um *efeito secundário* decorrente das estruturas vasculares finas lesionadas durante a radioterapia, ao aumento da permeabilidade capilar, que leva a um edema intersticial e a um infiltrado inflamatório.²⁷

As glândulas salivares sofrem efeitos colaterais iniciais (agudos) e tardios (crônicos) relacionados à radiação, estando, geralmente, correlacionados com a taxa de

proliferação tecidual. Os efeitos agudos ocorrem com poucos dias ou semanas de irradiação, devido à elevada taxa de morte celular. Os efeitos tardios ocorrem meses ou anos após a irradiação e são devidos aos danos vasculares ou à perda do parênquima celular.¹⁰

Vissink *et al.* (2003) relatou pesquisas feitas nas glândulas parótidas de ratos onde foram detectadas 4 fases na perda da função das glândulas salivares quanto a induzida pela radioterapia:

- 1ª fase: (0 a 10 dias): rápido declínio da taxa do fluxo salivar, sem mudança na secreção de amilase salivar (ptialina) ou do número de células acinares.
- 2ª fase: (10 a 60 dias): diminuição da secreção da amilase salivar acompanhada pela perda das células acinares.
- 3ª fase: (60 a 120 dias): nenhuma alteração no fluxo, na secreção da amilase e nos números das células acinares.
- 4ª fase: (120-240 dias): caracteriza-se pela deterioração da função da glândula com aumento de células acinares, porém com morfologia tecidual pobre.

O valor do exame histológico na avaliação das glândulas salivares pós radioterapia tem sido relatado em estudos com animais. Em humanos, a avaliação histológica na clínica prática não é ainda estabelecida. Isto porque a xerostomia não é uma condição de risco de vida e, a condução da biópsia na glândula, neste caso, é um risco que não pode ser justificado como uma prática de rotina, já que se trata de um procedimento invasivo, que pode causar complicações, tais como: infecção, má cicatrização e formação de fístulas. Para uma melhor avaliação clínica da xerostomia, usam-se métodos mais seguros e menos invasivos, como a medição do fluxo salivar (sialometria), exames de imagens (ressonância magnética, ultrassonografia, tomografia computadorizada, cintilografia) ou os questionários para avaliar a xerostomia. Mesmo assim, estudos com animais têm proporcionado uma visão valiosa, prevendo algumas respostas ou alterações das glândulas salivares pós-radioterapia.³

4.3.2 Medição do fluxo salivar

A sialometria é um método amplamente utilizado para medir a função das glândulas salivares pós-radioterapia. É um método fácil de se aplicar e de baixo custo. A coleta pode ser estimulada e não estimulada. Feita pela drenagem, pesando bolas de algodão embebidas de saliva ou expelindo o fluxo salivar. A drenagem para a parótida é feita através da colocação de uma taça de sucção (copo de Lashley e Carlson) na saída do ducto de Stensen.⁶

Já para as glândulas submandibular e lingual, os orifícios do ducto de Wharton no assoalho bucal são isolados com rolinhos de algodão e a saliva é coletada com o auxílio de uma micropipeta, faz-se uma sucção suave, enquanto se bloqueia a saída de outras secreções orais com gazes ou roletes de algodão colocados por vestibular e lingual.¹⁵

Como a secreção das glândulas submandibulares e sublinguais são drenadas pelo ducto de Wharton, o método da sialometria deve ser realizado com muita cautela para se avaliar a função secretora destas glândulas. Embora a sialometria possa medir diretamente a função da glândula salivar, existem certas limitações para se avaliar quando pós-radioterapia. A baixa produtividade da sialometria pode levar a um resultado incoerente na avaliação. O envelhecimento pode ser um fator que leva à diminuição do fluxo salivar, afetando, assim, a precisão da avaliação da glândula salivar pós-radioterapia.³

4.3.3 Exames de imagem

4.3.3.1 Ressonância Magnética (RM)

Para Cheng *et al.* (2011) a RM mostra-se como uma modalidade bastante útil para acompanhar as alterações das glândulas salivares em pacientes com CCP submetidos à radioterapia, pois:

- Possui uma boa resolução espacial;
- É superior à tomografia computadorizada (TC) em delinear as estruturas dos tecidos moles;
- Não envolve radiação ionizante;

- Permite a visualização de tecidos mais profundos, como o lóbulo profundo da glândula parótida.

Através da RM, Cheng *et al.* (2011) conseguiu avaliar as mudanças induzidas pela radiação nas glândulas salivares verificando uma redução no volume das glândulas parótidas e das glândulas submandibulares após uma radioterapia de 60-70 Gy. A sialografia com RM é uma técnica que está se tornando popular para avaliar as alterações induzidas pela radiação. Ao contrário da sialografia através de raio-X convencional, esta:

- Não envolve qualquer radiação ionizante;
- Não é necessário a canalização dos ductos salivares;
- Não requer a introdução de contraste;
- Não causa desconforto durante os procedimentos;
- Evita o risco de radiação e possível alergia;
- Fornece imagens de alta qualidade em três dimensões dos ductos das glândulas parótida e submandibular. Figura 11

Com a sialografia, Cheng *et al.* (2011) verificou uma visibilidade reduzida dos ductos das glândulas salivares em doses acima de 20 Gy, e seu aumento na visibilidade seis semanas pós radioterapia. Porém, existem certas limitações para usar a RM, tais como:

- A sialografia com RM não é eficaz para a detecção dos pequenos ramos dos ductos salivares;
- É um procedimento muito caro;
- Não é indicado em pacientes claustrofóbicos ou com implantes como: dentários, marca-passos, clips cirúrgicos não compatíveis à RM, implantes ferromagnéticos.

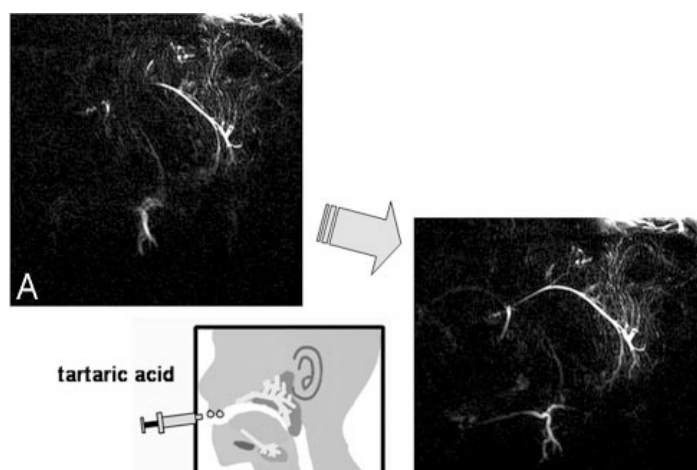


Figura 11: Sialografia com RM da glândula salivar antes (A) e após a estimulação da secreção salivar (B), feita com a administração do ácido tartárico sobre a língua.

Extraído de: WADA, *et al.* (2009).

4.3.3.2 Ultrassonografia (US)

É amplamente utilizada para imagens de câncer e triagem, pois:

- É seguro;
- Não invasivo;
- De baixo custo;
- Amplamente disponível;
- Não carrega perigo algum de radiação;
- Permite a visualização de toda a glândula submandibular e o lóbulo superficial da parótida (o lóbulo profundo da glândula parótida não pode ser visualizado, pois é obscurecido pela sombra acústica do ramo mandibular).

Na US a glândula parótida se apresenta mais hiperecoica se comparado com o músculo masseter subjacente. A glândula submandibular se apresenta também hiperecoica em relação ao músculo milo-hioideo. Ambas apresentam-se com eco textura homogênea. ³ Figura 12.

Para Cheng *et al.* (2011), pós-radioterapia, tanto a glândula parótida como a submandibular tornam-se estruturas heterogênicas, hipo ou isogênicas em relação ao músculo adjacente, com várias linhas hiperecoicas de curso e espessura irregular, não paralelas entre si (fibrose do tecido glandular) ou manchas e áreas hipoecoicas. (estudo feito somente em pacientes tratados com radioterapia convencional). Figura 12. Há poucas limitações para o uso do US para se avaliar as alterações das glândulas, como:

- Não se consegue avaliar o lóbulo profundo da glândula parótida;
- O tamanho da glândula parótida não pode ser completamente avaliado;
- Semelhanças nas mudanças da glândula parótida pós-radioterapia vista pelo US se comparam com a Síndrome de Sjögren, podendo levar a um diagnóstico impreciso .

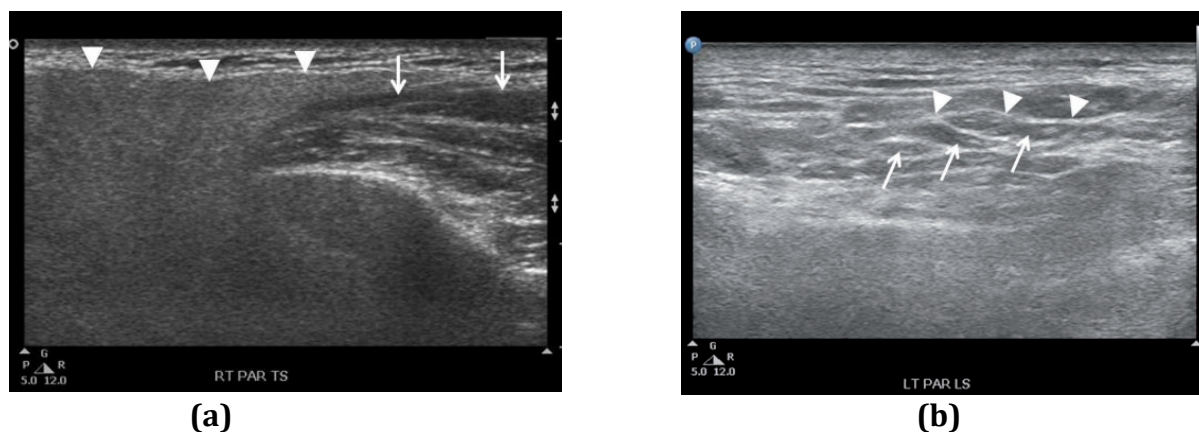


Figura 12:(a): mostra um escaneamento transverso de uma glândula parótida normal, a qual é hiperecoica quando comparado com o músculo masseter adjacente. **(b):** mostra um escaneamento longitudinal de uma glândula parótida em um paciente tratado com radioterapia convencional. Há múltiplas áreas hipoecoicas dentro da glândula e os ductos intraglandulares são claramente vistos. Extraído de: CHENG *et al.* (2011).

4.3.3.3 Tomografia Computadorizada (TC)

Tem sido amplamente utilizada para ajudar no diagnóstico de imagem e durante o tratamento em se tratando de pacientes com CCP, no entanto, no que diz respeito da TC na avaliação da glândula salivar pós-radioterapia há pouca informação. A glândula parótida se apresenta, quando normal, como uma estrutura menos densa, se comparada com os músculos circundantes. Somente com a introdução do contraste iodado é que se consegue aumentar a sensibilidade para se detectar os condutos parotídeos. Na TC se consegue observar todo o volume da glândula parótida. Já a glândula submandibular normal se apresenta mais densa do que a glândula parótida, porém semelhante ao músculo adjacente. Tem-se uma boa visualização dos seus ductos intraglandulares e sua porção mais profunda.³

Verificou-se que após uma dose de 45 Gy de radioterapia, tanto a parótida quanto a submandibular apresentam-se, pela TC, mais densas (densidades semelhantes) e com volumes reduzidos³. Figura 13.

Em sua pesquisa com 18 pacientes com CCP (nasofaríngeo) submetidos a radioterapia entre 38,1 Gy a 64,4 Gy, Wu VW *et al.* (2011), verificou a redução do volume das

glândulas parótidas, o qual variou de acordo com a dose empregada. Quanto maior a dose, maior a redução do volume das glândulas, do fluxo sanguíneo e da resistência vascular.

Segundo Cheng *et al.* (2011), existem algumas limitações para se avaliar as glândulas salivares usando a TC:

- Só se consegue visualizar alterações nas glândulas salivares em doses de radiação acima de 45 Gy, porém disfunções das glândulas salivares já são percebidas com doses menores que 45 Gy;
- O aumento da densidade das glândulas pode ser devido não só da sua disfunção como também pela presença de alguns tumores;
- Seu exame envolve radiação ionizante e meio de contraste iodado, podendo levar a risco de reações alérgicas;
- O uso de contraste é contra indicado para pacientes com função renal pobre.

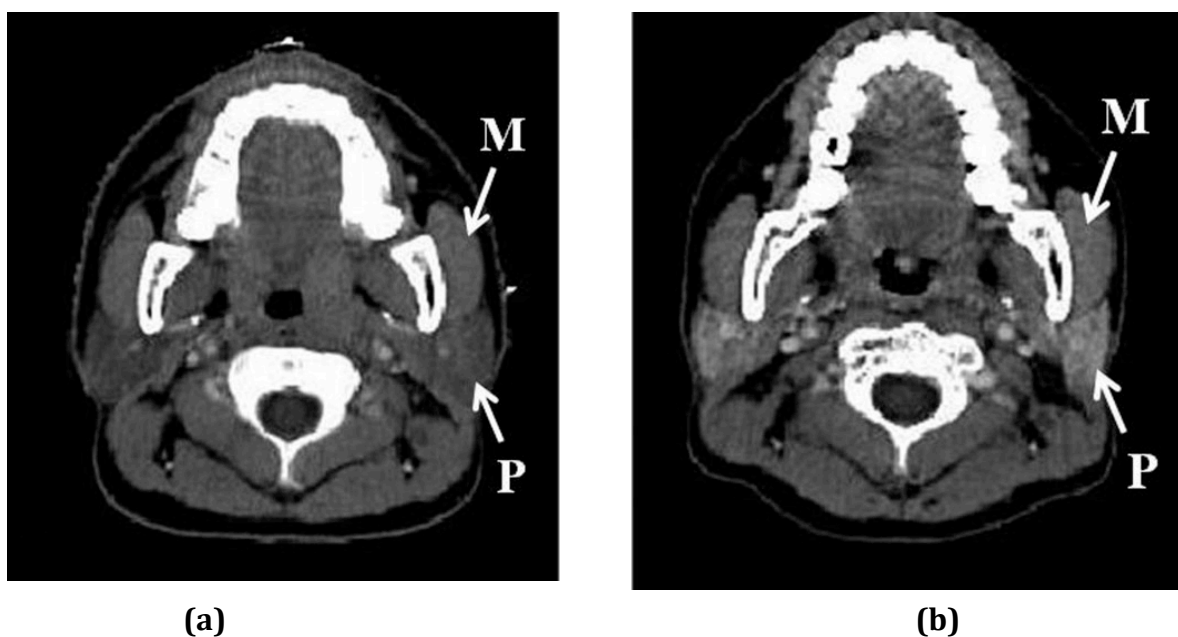


Figura 13: (a): Corte Axial de uma TC de um paciente com carcinoma nasofaríngeo antes da radioterapia, mostrando a densidade da glândula parótida sendo a mesma do que o músculo masséter adjacente. (b): corte axial de uma TC do mesmo paciente pós-radioterapia, mostrando um aumento da densidade da glândula parótida, quando comparada com o escaneamento pré-radioterapia. A densidade da parótida é maior que a do músculo masséter adjacente.

Extraído de: CHENG *et al.* (2011).

4.3.3.4 Cintilografia

Na presença de um radiofármaco (radioisótopo), Pertecnetato de sódio ^{99m}Tc , é de grande utilidade para se avaliar as alterações funcionais das glândulas salivares, como na xerostomia, pois:

- Se consegue analisar a atividade salivar, ter sua interpretação visual, sua atividade excretora;
- Tem invasão mínima;
- Dose de radiação baixa;
- Não interfere na fisiologia normal das glândulas salivares;
- É um exame bem tolerado pelo paciente. ³ Figura 14



Figura 14: Aparelho de cintilografia

<http://centrodediagnosticos.com.br/?portfolio=cintilografia>

Como as glândulas salivares pós-radioterapia apresentam uma redução significativa da excreção da saliva na cavidade oral, uma grande quantidade de radiofármaco é retido nas glândulas salivares, pois ele não pode ser removido. Tanto a parótida como a submandibular tiveram uma relação entre o aumento da dose e a redução do fluxo salivar. Apesar da Cintilografia conseguir analisar bem a atividade excretora pós-radioterapia, ela não é sensível o suficiente para detectar pequenas mudanças na excreção das glândulas salivares. ³

4.3.4 Questionário de xerostomia

Um questionário de xerostomia é uma ferramenta útil para se avaliar a qualidade de vida pós-radioterapia dos pacientes com CCP. Através de uma escala de pontuações se classifica a secura oral ou o desconforto do paciente. Devido ser um método subjetivo, tem suas limitações, não fornecendo uma análise quantitativa da função das glândulas salivares. Também, devido a mudança sensorial presente pós-radioterapia, pode ocorrer falhas na percepção de secura do tecido da mucosa bucal, levando a uma discrepância no resultado entre o estado de hidratação da mucosa e a produção salivar.^{3,29}

4.4 ALTERAÇÕES RELACIONADAS COM A DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA

A saliva é um importante componente de defesa do hospedeiro na cavidade oral. Para Vissink *et al.* (2003), devido as mudanças ocorridas pela radioterapia, tanto quantitativa como qualitativa do fluxo salivar, o paciente torna-se predisposto a desenvolver uma série de problemas, sejam diretos ou indiretamente ocasionados decorrente da hipossalivação. Seriam eles:

- a) A função oral (fala, mastigação e deglutição) é dificultada, devido à falta de umidificação do bolo alimentar e das superfícies mucosas.
- b) O aumento da viscosidade e a redução de Na⁺ no fluxo salivar provoca intolerância aos aparelhos protéticos, pois a saliva é um lubrificante eficaz para a interface dentadura-mucosa. A retenção da dentadura torna-se pobre, aumentando o atrito durante a função, podendo facilmente traumatizar a mucosa oral irradiada, já bastante vulnerável.
- c) Muitos pacientes sofrem de desconforto noturno, sendo acordados muitas vezes devido a intensa secura da boca.
- d) A mucosa oral pode apresentar-se seca, atrófica, pálida ou com aparência de hiperemia. A mucosa lingual pode se apresentar com as mesmas alterações ou ainda fissurada.
- e) Os lábios podem ficar secos, rachados ou fissurados.
- f) Alterações na flora bucal de pacientes irradiados são constantes, devido à redução e alteração da composição salivar, das imunoglobulinas, do bicarbonato e da diminuição da capacidade tampão da saliva através da queda do seu ph, de 7,0 para 5,0, tornando o meio mais acidogênico, favorecendo, assim, um aumento de microrganismos

cariogênicos, como o *Streptococcus mutans*, espécies de bacillus e espécies de Cândida, tornando-se o meio oral propício a uma rápida progressão de cárie de radiação, a infecções periodontais e fúngicas.

g) A disgeusia não é somente um resultado dos efeitos da radiação sobre as papilas gustativas, mas é também relatada devido à diminuição da taxa do fluxo salivar, acarretando o decréscimo do transporte e solubilização dos estimulantes gustativos. A variação do ph salivar altera a composição iônica da saliva, a qual é muito importante na gustação, mastigação e nutrição dos pacientes.

A alteração no paladar é uma resposta precoce da radiação e frequentemente precede as mucosites. Muitos pacientes experimentam a perda parcial ou total do paladar durante a radioterapia, principalmente após a terceira semana (dose de 30 Gy). Este, porém, gradualmente retorna ao normal ou próximo a ele em um período de um ano pós radioterapia, podendo se estender até cinco anos, dependendo da dose irradiada durante o tratamento.

h) A deficiência nutricional acarretada pela dificuldade em se alimentar, leva o paciente irradiado a uma grande perda de peso.

4.5 DOENÇAS RELACIONADAS COM A DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES DEVIDO À RADIOTERAPIA

4.5.1 Mucosite

A mucosite é um efeito colateral muito comum em pacientes que se submetem ao tratamento do CCP, podendo levar a um grande desconforto e morbidade nos pacientes, muitas vezes limitando a sua terapia.³¹

Clinicamente ela se caracteriza por inflamação, eritema, atrofia, exulceração e ulceração da mucosa oral com ou sem pseudomembranas. Pode ser acompanhada de dor, queimação, desconforto, levando à dificuldade na fala e deglutição. É comum aparecer na terceira semana de tratamento.²¹ Figura 15



Figura 15: Mucosite Oral Radioinduzida
patobucaluel.blogspot.com

4.5.2 Candidíase

Pacientes irradiados são propensos a desenvolverem infecções causadas por fungos. Está relacionada com a hipossalivação e agrava a mucosite. A infecção por Cândida chega a 17-29% dos pacientes que se submetem a radioterapia. Clinicamente, ela pode se apresentar tanto eritematosa como pseudomembranosa. A sintomatologia é de ardência bucal e dor. Em estudos mais recentes, as espécies mais comuns encontradas em pacientes tratados com radioterapia relacionados com a candidíase foram a *C. dubliniensis* e a *C. albicans*, que podem atuar juntas nestas infecções.¹³ Figura 16



Figura 16: Candidíase

<http://leticiaabicudo.blogspot.com.br/p/complicacoes-da-quimio-e-radio.html>

4.5.3 Cárie de radiação

A cárie de radiação é um efeito indireto das mudanças induzidas pela glândula salivar, devido a alteração da sua composição, à hipossalivação, à alteração da flora e à mudanças na dieta.²⁵ Figura 17

Clinicamente ela se apresenta em forma rampante tendendo a se espalhar por todas as fases dentárias, tornando o dente mais friável e quebradiço.¹³



Figura 17: Cárie de radiação

<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?711>

4.5.4 Doença periodontal

A dificuldade de higienização, a alteração da dieta, a saliva mais viscosa, dificultando a limpeza das estruturas dentárias, facilita a formação de tártaros o que leva a sangramento gengival, problemas no periodonto de sustentação, podendo chegar a infecções, perdas ósseas, mobilidade e a perda do elemento dentário. Figura 18

Para Viissink *et al.* (2003), em pacientes com CCP, após a Rxt, é comum observar:

- A diminuição celular e da vascularização da membrana periodontal, podendo levar à sua ruptura;
- Alteração na orientação e espessamento das fibras periodontais;
- Alargamento das fibras periodontais;
- Capacidade de regeneração do cemento severamente comprometida;
- Pela vista radiográfica, mudanças iniciais incluem aumento do espaço do ligamento periodontal e destruição das trabéculas ósseas.



Figura 18: Estado periodontal de um paciente um ano após o término do tratamento radioterápico

http://www.wwow.com.br/portal/includes_popup/imprimir2.asp?secao=1&id=104

4.5.5 Xerostomia

A hipossalivação (redução do fluxo salivar) e a Xerostomia (boca seca) são as consequências diretas mais comuns durante e após o tratamento da radioterapia em pacientes com CCP. A xerostomia induzida pela radiação é uma séria complicação consequente deste tratamento. Frequentemente, ocorre em um estágio precoce da radioterapia, afetando fortemente as atividades diárias dos pacientes. Quanto maior a dose de radiação em que as glândulas salivares são expostas, maior a probabilidade da xerostomia se tornar irreversível. Como consequência disso, a qualidade de vida do paciente é muito prejudicada. ^{15;28}

A diminuição do volume da saliva na boca leva ao ressecamento dos tecidos orais e à perda da ação protetora do efeito tampão. Os tecidos orais ficam mais propensos a infecções, dificuldades na fala, na mastigação, e deglutição são presentes com os dentes mais susceptíveis à cárie. ¹²

Devido ao ressecamento e a atrofia da mucosa oral, ao despapilamento e fissuras linguais é comum a ardência bucal, a presença de ulcerações e sintomatologia dolorosa. Figuras 19 e 20.



Figura 19: Quadros de xerostomia

<http://patobucaluel.blogspot.com.br/2012/05/xerostomia.html>



Figura 20: Fissuras linguais

<http://patobucaluel.blogspot.com.br/2012/05/xerostomia.html>

4.6 IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA (QV) NOS PACIENTES COM CCP ASSOCIADO ÀS ALTERAÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA

A QV em pacientes com CCP tratados com radioterapia é fortemente influenciada pela xerostomia e suas ramificações. Uso de questionários de xerostomia são frequentes para verificar as alterações e as dificuldades trazidas ao cotidiano de um paciente com CCP submetido à radioterapia .²⁹

De acordo com Torres-Carranza *et al.* (2008), os questionários possibilitam avaliar o cotidiano dos pacientes, os sintomas e os efeitos secundários ao tratamento, como:

- A espessura salivar;
- A dificuldade na fala e na alimentação;
- Os problemas dentários e gengivais;
- Os problemas no convívio social;
- Os problemas relativos à sexualidade;
- A presença de tosse, sensação de náusea;
- A perda de peso;
- O uso de analgésicos ou outros medicamentos;
- A necessidade de uso de complementos nutricionais,
- A dificuldade ao respirar;
- O uso de tabaco, bebidas alcoólicas ou outras drogas;
- Os problemas psicológicos, entre outros.

Segundo dados coletados com 65 pacientes, 6 meses após a radioterapia,⁶ verificou-se que:

- 91% relataram boca seca;
- 43% tinham dificuldade na mastigação;
- 63,1% tinham disfagia;
- 75% tinham perda de tato;
- 50,8% tinham alteração na fala;
- 48,5% tinham dificuldades com dentadura;
- 30,8% reportavam aumento de perda dentária;
- 58,4% relatavam dor;
- 30,8% relatavam ter dificuldades nas suas atividades diárias;
- 58,3% relatavam mal humor;
- 60% tinham interferências em suas condições físicas e atividades sociais.

A avaliação da qualidade de vida dos pacientes tratados com radioterapia para CCP é de suma importância, afim de se avaliar a progressão do câncer oral e de seu tratamento, identificando o procedimento terapêutico mais eficiente, permitindo uma melhor sobrevida , amenizando os efeitos colaterais oriundos do tratamento e possibilitando a detecção precoce da recorrência do câncer oral. ²³

5. DISCUSSÃO

Esta revisão literária veio salientar que um bom funcionamento das glândulas salivares maiores e menores são de suma importância para se ter uma boa qualidade de vida. A secreção salivar protege e lubrifica os tecidos orais contra os atritos da mastigação e facilita a fala. A saliva participa da formação do bolo alimentar, ajuda na gustação, mastigação, deglutição e digestão dos alimentos. Promove a limpeza da mucosa oral, propicia a remineralização das estruturas dentárias, tem ação antimicrobiana e ajuda na reparação tecidual.^{3;11;12;13;17}

Durante o tratamento do CCP através da radioterapia, muitas vezes as glândulas salivares são englobadas nos portais de radiação, alterando sua composição celular, diminuindo o pH e a capacidade tampão da saliva, deixando-a mais viscosa, espessa e com o seu fluxo salivar reduzido. Isso deve-se, a princípio, à perda das células acinares, responsáveis pela produção da saliva primária, das células ductais e das alterações das cargas iônicas.^{3;11;17} Experimentos realizados em animais submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço confirmam a perda das células acinares, a alteração das cargas iônicas e a diminuição da amilase salivar.²⁶

Em se tratando da parte funcional, pesquisas feitas nas glândulas salivares com *Handford mini pigs* e mais tarde confirmadas em macacos mostram que tanto a glândula parótida quanto a submandibular sofrem a mesma perda.^{3;27} Nestes estudos, evidenciou-se que a perda funcional das glândulas salivares está diretamente relacionada à redução das mesmas. Confirmou-se a presença de mastócitos e do ácido hialurônico que seriam os elementos-chaves para explicar a fibrose nas glândulas pós-radioterapia.³ A perda funcional da glândula parótida é mais evidenciada por ela estar quase sempre mais presente dentro dos portais de radiação, devido ao seu posicionamento anatômico. Todas estas alterações nas glândulas salivares são devido ao fato das células acinares serem radiosensíveis, principalmente as serosas, fazendo com que a saliva sofra alterações tanto qualitativa quanto quantitativamente, trazendo implicações que resultarão em vários efeitos colaterais.¹³

Em exames de imagem como a TC, US, RM e Cintilografia em pacientes submetidos à radioterapia para tratamento do CCP, observa-se a atrofia das glândulas salivares e de seus ductos, o aumento da densidade glandular e alterações vasculares.^{3;28} Já a sialometria e os questionários de xerostomia ajudam a medir o fluxo salivar e a calcular o grau de secura bucal, sendo instrumentos importantes para se avaliar a qualidade de vida do paciente submetido à radioterapia devido ao CCP. Estes exames complementares ajudam o profissional a avaliar o grau de comprometimento das glândulas salivares pós-radioterapia a fim de que ele possa, quando necessário, intervir com a melhor terapêutica para tentar diminuir os diversos efeitos colaterais e suas sintomatologias oriundos das injúrias causadas às glândulas salivares devido à radioterapia em pacientes com tratamento do CCP.^{3;23}

As alterações nas glândulas salivares, durante e pós-radioterapia dependerão muito da localização do tumor, do tipo de radioterapia empregada, da quantidade da dose e das condições físicas e biológicas do paciente. Suas consequências podem ser precoces, de forma aguda, ocorridas durante o tratamento e, muitas vezes, reversíveis, ou tardias, de forma crônica, aparecendo alguns meses após o término do tratamento radioterápico e, em sua maioria, sendo irreversíveis.

Muitos estudos pesquisam qual seria a dose necessária de radiação para que as glândulas salivares pudessem ter uma condição de se regenerar pós-radioterapia. Relatos evidenciam que doses de radiação acima de 30 Gy já causam sequelas graves, muitas vezes irreversíveis, nas glândulas salivares.^{3;22}

Quadros de mucosites, candidíases, problemas periodontais, cáries rampantes e principalmente xerostomia são doenças relacionadas aos pacientes com CCP que se submetem a tratamentos radioterápicos. Já no fim da primeira semana da radioterapia, relatos de uma diminuição do fluxo salivar são encontrados. Há trabalhos que relatam o aparecimento das infecções bucais na segunda semana de tratamento radioterápico.

12;13;21;26;28;31

A qualidade de vida destes pacientes é muito afetada e é de suma importância avaliá-la, afim de dar melhores condições de sobrevivência ao paciente. As dificuldades enfrentadas

são avaliadas por questionários aplicados aos pacientes que submetem-se à RT para o CCP. Nestes questionários tornou-se evidente em muitos estudos, que a queixa principal tanto na fase aguda quanto na crônica é a diminuição do fluxo salivar, indo desde uma hipossalivação até a quadros de xerostomia. Através dos questionários avalia-se a qualidade de vida desses pacientes, buscando encontrar meios para amenizar os efeitos colaterais trazidos pelo tratamento do CCP devido à radioterapia. Queixas de perda de peso, dificuldade com a fala, mastigação, deglutição, desconforto noturno, perda do paladar e do tato, dificuldade com o uso de próteses, presença de fissuras e ulcerações, ardência e secura bucal são sempre relatados. Algumas dessas queixas são amenizadas no decorrer de 1 a 2 anos pós-radioterapia, porém muitos desses problemas serão irreversíveis.^{6;23;29}

Estudos mostram que a radioterapia bidimensional, por abranger uma grande área com altas doses de radiação, afeta também tecidos sadios vizinhos da área irradiada, dentre eles as glândulas salivares.³² O uso do IMRT vem proporcionar um tratamento menos prejudicial aos tecidos sadios adjacentes, pois proporciona uma intensidade maior de radiação somente na região da lesão, levando doses menores aos tecidos sadios que circundam o tumor. Estudos têm mostrado que com o uso do IMRT, dependendo da localização e extensão do tumor, pode-se preservar parcialmente as glândulas salivares, principalmente as glândulas parótidas, que frequentemente estão englobadas nos portais de radiação.^{4;32} Preservando cerca de 25% da glândula salivar, esta pode se regenerar, pelo menos parcialmente, amenizando os efeitos colaterais oriundos da radioterapia nas glândulas salivares, reduzindo, principalmente, quadros de xerostomia, evidenciando uma melhora na qualidade de vida do paciente e no prognóstico do seu tratamento.⁴

6. CONCLUSÕES

Pesquisas continuam sendo realizadas com o objetivo de investigar este tema, porém é necessário que o odontólogo conheça estas alterações para que possa ser capaz de decidir como amenizar a dor e o desconforto causados pelos efeitos colaterais oriundos da radioterapia nas glândulas salivares. Ficou claro que o efeito colateral mais evidente é a xerostomia. Infelizmente, devido a maioria dos tratamentos radioterápicos do CCP englobarem doses maiores que 30 Gy (a média é de 70 Gy), é praticamente inevitável que a xerostomia, na maioria das vezes, torne-se um processo irreversível.

Por isso, é de suma importância saber que tipo de tratamento foi empregado no paciente, sua intensidade e a duração. O profissional deve estar ciente que cada caso é único e que todas as injúrias causadas às glândulas salivares pós-radioterapia e suas consequências devem ser avaliadas. Os procedimentos empregados devem ser direcionados às necessidades de cada paciente afim de que ele tenha as condições necessárias para a manutenção de seu tratamento e conseqüente recuperação, propiciando-lhe melhor qualidade de vida.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP, McCullagh L, Goldsmith CM, Brahim JS, Atkinson JC, Turner RJ, Liu S, Nikolov N, Illei GG. Aquaporin-1 gene transfer correct radiation-induced salivar hypofunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(190):403-18. doi: 10.1007/978-3-540-79885-9_20. Review. PubMed PMID: 19096789; PubMed Central PMCID: PMC2760475.
2. Braga FB, Lemos Junior CA, Alves FA, Migliari DA. Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Braz Oral Res.* 2011 Mar-Apr;25(2):180-5. PubMed PMID: 21537645.
3. Cheng SC, Wu VW, Kwong DL, Ying MT. Assessment of post-radiotherapy salivar glands. *Br J Radiol.* 2011 May;84(1001):393-402. doi: 10.1259/bjr/66754762. Review. PubMed PMID: 21511748; PubMed Central PMCID: PMC3473647.
4. Clark CH, Miles EA, Guerrero Urbano MT, Bhide SA, Bidmead AM, Harrington KJ, Nutting CM; UK PARSPORT Trial Management Group collaborators. Pre-trial quality assurance processes for an intensity-modulated radiation therapy (IMRT) trial: PARSPORT, a UK multicentre phase III trial comparing conventional radiotherapy and parotid-sparing IMRT for locally advanced head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2009 Jul;82(979):585-94. doi: 10.1259/bjr/31966505. Epub 2009 Mar 30. PubMed PMID: 19332518.
5. Crescenti EJ, Medina VA, Croci M, Sambucco LA, Prestifilippo JP, Elverdin JC, Bergoc RM, Rivera ES. Radioprotection of sensitive rat tissues by oligoelements Se, Zn, Mn plus lashedis muta venom. *J Radiat Res.* 2011;52:557-67. PubMed PMID: 21952314.
6. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2525-34. Review. PubMed PMID: 17078052.

7. Donovan EM, James H, Bonora M, Yarnold JR, Evans PM. Second cancer incidence risk estimates using BEIR VII models for standard and complex external beam radiotherapy for early breast cancer. *Med Phys*. 2012 Oct;39(10):5814-24. doi: 10.1118/1.4748332. PubMed PMID: 23039620; PubMed Central PMCID: PMC3498624.
8. Doornaert P, Verbakel WF, Rietveld DH, Slotman BJ, Sensn S. Sparing the contralateral submandibular gland without compromising PTV coverage by using volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol*. 2011 Jun 16;6:74. doi: 10.1186/1748-717X-6-74. PubMed PMID: 21679401; PubMed Central PMCID: PMC3126722.
9. Grundmann O, Fillinger JL, Victory KR, Burd R, Limesand KH. Restoration of radiation therapy-induced salivary gland dysfunction in mice by post therapy IGF-1 administration. *BMC Cancer*. 2010 Aug 10;10:417. doi: 10.1186/1471-2407-10-417. PubMed PMID: 20698985; PubMed Central PMCID: PMC3087323.
10. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*. 2009 Oct;88(10):894-903. doi: 10.1177/0022034509343143. Review. PubMed PMID: 19783796; PubMed Central PMCID: PMC2882712.
11. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p.815-30.
12. Hand AR. Glândulas salivares. In: Nanci A. Ten cate, histologia oral: desenvolvimento, estrutura e função. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 290-318.
13. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Sep-Oct;72(5):704-8. Review. PubMed PMID:17221065.

14. Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, Eisbruch A. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head and neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):1007-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.004. Epub 2011 Nov 4. PubMed PMID: 22056067; PubMed Central PMCID: PMC3288420.
15. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA, Eisbruch A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):373-82. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.033. Epub 2008 Mar 11. PubMed PMID: 183337023; PubMed Central PMCID:PMC3734803.
16. Nyárády Z, Németh A, Bán A, Mukics A, Nyárady J, Ember I, Olasz L. A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer. *Anticancer Res.* 2006 Mar-Apr;26(2B):1557-62. PubMed PMID: 16619571.
17. Sanioto SM, Amorim JB, Mancini MN, Baldo MV. Regulação neurovegetativa do sistema estomatognático: fisiologia da secreção salivar. In: Baldo MV, Regatão MC, Crivello Junior O. *Fundamentos de odontologia: fisiologia oral.* São Paulo: Santos; 2013. p.93-108.
18. Shimizu H, Matsushima S, Kinosada Y, Miyamura H, Tomita N, Kubota T, Osaki H, Nakayama M, Yoshimoto M, Kodaira T. Evaluation of parotid gland function using equivalent cross-relaxation rate imaging applied magnetization transfer effect. *J Radiat Res.* 2012;53:138-44. PubMed PMID: 22302054.
19. Teixeira LM, Reher P, Reher VG. *Anatomia aplicada à odontologia.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2001. p.61-75;76-99.
20. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, Toya R, Hiraki A, Nakayama H, Hirai T, Shinohara M, Oya N, Yamashita Y. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva

- production. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Jan;40(1):42-6. doi: 10.1093/jjco/hyp113. Epub 2009 Oct 6. PubMed PMID: 19812062.
21. Tolentino E de S, Centurion BS, Ferreira LH, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IR. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*, 2011 Oct;19(5):448-54. Review. PubMed PMID: 21986648.
 22. Tomitaka E, Murakami R, Tesshima K, Nomura T, Nakaguchi Y, Nakayama H, Kitajima M, Hirai T, Araki, Y, Shinohara M, Yamashita Y. Longitudinal changes over 2 years in parotid glands of patients treated with preoperative 30-gy irradiation for oral cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2011 Apr;41(4):503-7. doi: 10.1093/jjco/hyq236. Epub 2011 Jan 12. PubMed PMID: 21233103.
 23. Torres-Carranza E, Infante-Cossío P, Hernández-Guisado JM, Hens-Aumente E, Gutierrez-Pérez JL. Assessment of quality in oral cancer. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2008 Nov 1;13(11):E735-41. Review. PubMed PMID: 18978717.
 24. Victory K, Burd R, Fribley A, Sittadjody S, Arnett, D, Klein RR, Limesand KH. Head and neck tumor cell radiation response occurs in the presence of IGF1. *J Dent Res*. 2011 Mar;90(3):347-352. doi: 10.1177/0022034510388037. Epub 2010 Nov 12. PubMed PMID: 21076120; PubMed Central PMCID: PMC3072050.
 25. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):213-25. Review. PubMed PMID: 12799324.
 26. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212. Review. PubMed PMID: 12799323.
 27. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, Elting LS, Langendijk JA, Coppes RP, Reysland ME. Clinical management of salivary gland

- hypofunction and xerostomia in head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Nov 15;78(4):983-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.052. Review. PubMed PMID: 20970030; PubMed Central PMCID: PMC2964345.
28. Wada A, Uchida N, Yokokawa M, Yoshizako T, Kitagaki H. Radiation-induced xerostomia: objective evaluation of salivary gland injury using MR sialography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jan;30(1):53-8. doi: 10.3174/ajnr.A1322. Epub 2008 Oct 8. PubMed PMID: 18842755.
29. Wu VW, Ying MT, Kwong DL. Evaluation of radiation-induced changes to parotid glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol*. 2011 Sep;84(1005):843-9. doi: 10.1259/bjr/55873561. Epub 2011 Jan 11. PubMed PMID: 21224300; PubMed Central PMCID: PMC3473791.
30. Zheng C, Cotrim AP, Rowzee A, Swaim W, Sowers A, Mitchell JB, Baum BJ. Prevention of radiation-induced salivary hypofunction following hKGF gene delivery to urine submandibular glands. *Clin Cancer Res*. 2011 May 1;17(9):2842-51. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2982. Epub PMC3651874.
31. Zheng C, Cotrim AP, Sunshine AN, Sugito T, Liu L, Sowers A, Mitchell JB, Baum BJ. Prevention of radiation-induced oral mucositis after adenoviral vector-mediated transfer of the keratinocyte growth factor cDNA to mouse submandibular glands. *Clin Cancer Res*. 2009 Jul 15;15(14):4641-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0819. Epub 2009 Jul 7. PubMed PMID: 19616747; PubMed Central PMCID: PMC2769927.
32. Zocratto OB. Radioterapia em câncer de boca: indicações. In: Salles JM, da Silva Freire AR, Vicente LC. Câncer de boca: uma visão multidisciplinar. Belo Horizonte: Coopmed; 2007: p.179-97.