



ARTIGO ORIGINAL

A novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study[☆]



Luiz Felipe Palma^{a,b,*}, Fernanda Aurora Stabile Gonnelli^a, Marcelo Marcucci^b, Adelmo José Giordani^a, Rodrigo Souza Dias^a, Roberto Araújo Segreto^a e Helena Regina Comodo Segreto^a

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Diagnóstico por Imagem, Setor de Radioterapia, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Heliópolis, Serviço de Estomatologia e Cirurgia Bucomaxilofacial, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 8 de novembro de 2016; aceito em 4 de março de 2017

Disponível na Internet em 18 de agosto de 2017

KEYWORDS

Head and neck neoplasms;
Xerostomy;
Radiotherapy;
Saliva

Abstract

Introduction: The procedure used to evaluate salivary flow rate is called sialometry. It can be performed through several techniques, but none appears to be really efficient for post-radiotherapy patients.

Objective: To adequate sialometry tests for head and neck cancer patients submitted to radiotherapy.

Methods: 22 xerostomic patients post-radiotherapy (total radiation dose ranging from 60 to 70 Gy) were included in this study. Ten patients were evaluated using sialometries originally proposed by the Radiation Therapy Oncology Group and twelve were assessed by our modified methods. Unstimulated and stimulated sialometries were performed and the results were classified according a grading scale and compared between both groups.

Results: There was no statistically significant difference between the salivary evaluations of both groups ($p=0.4487$ and $p=0.5615$). Also, most of these rates were classified as very low and low.

Conclusion: This novel method seems to be suitable for patients submitted to radiotherapy.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.004>

[☆] Como citar este artigo: Palma LF, Gonnelli FA, Marcucci M, Giordani AJ, Dias RS, Segreto RA, et al. A novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:227–31.

* Autor para correspondência.

E-mail: luizfelipep@hotmail.com (L.F. Palma).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias de cabeça e pescoço;
Xerostomia;
Radioterapia;
Saliva

Um novo método para avaliar as taxas de fluxo salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço após radioterapia: estudo piloto

Resumo

Introdução: O procedimento utilizado para avaliar a taxa de fluxo salivar é denominado sialometria. Pode ser realizado por meio de várias técnicas, mas nenhuma parece ser realmente eficiente para pacientes pós-radioterapia.

Objetivo: Adaptar sialometrias para pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

Método: 22 pacientes xerostômicos pós-radioterapia (dose de radiação total variando de 60-70 Gy) foram incluídos neste estudo. Dez pacientes foram avaliados utilizando sialometrias originalmente propostas pelo *Radiation Therapy Oncology Group* e doze foram avaliados por nossos métodos modificados. Sialometrias não estimuladas e estimuladas foram conduzidas e os resultados foram classificados de acordo com uma escala de graduação e comparados entre os dois grupos.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa entre as avaliações salivares de ambos os grupos ($p=0,4487$ e $p=0,5615$). Além disso, a maioria dessas taxas foi classificada como muito baixa e baixa.

Conclusão: Esse novo método parece ser adequado para pacientes submetidos à radioterapia.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O tratamento para câncer de cabeça e pescoço (CCP) é baseado em três modalidades terapêuticas: radioterapia (RT), quimioterapia e cirurgia.¹ O objetivo da RT é controlar os tumores com o menor dano possível aos tecidos normais adjacentes.² Para a maioria dos casos iniciais, a RT como uma única modalidade é considerada o tratamento padrão; entretanto, os casos avançados devem receber RT em associação com quimioterapia e/ou cirurgia.³

Apesar dos esforços empreendidos no planejamento radioterápico para preservar os tecidos não neoplásicos na região tumoral, esses são inevitavelmente incluídos nos campos de irradiação e também sofrem consequências.^{4,5} A intensidade e a extensão dos efeitos induzidos pela radiação dependem principalmente de fatores relacionados com o tratamento, tais como a dose total de radiação, a dose de radiação por fração, o volume irradiado, a distribuição da dose no volume dos tecidos, a associação com a quimioterapia^{2,6} e sua duração.⁷

Em relação ao tratamento do CCP, as glândulas salivares frequentemente recebem doses significativas de radiação.⁸ Embora os mecanismos citotóxicos da radiação no tecido salivar ainda não tenham sido totalmente elucidados,^{7,9} atrofia e degeneração acinar são achados histológicos frequentes.^{10,11} Como consequências, são comuns a percepção subjetiva de boca seca (ou xerostomia) e a redução objetiva do fluxo salivar (FS) (ou hipossalivação),^{7,12} complicações dose-dependentes e irreversíveis.^{9,13} Além disso, são quase sempre acompanhadas por alterações nas características salivares, tais como valores de pH, níveis de imunoglobulina, equilíbrio eletrolítico, concentrações de proteínas, viscosidade e cor.^{8,10,12}

Sabe-se que não há relação direta entre xerostomia e baixo FS, portanto são necessários esforços para medir cada um independentemente.¹⁴ Algumas escalas específicas foram desenvolvidas para avaliar a xerostomia em pacientes irradiados.^{9,13} Da mesma forma, os questionários de qualidade de vida têm o objetivo de avaliar a xerostomia em conjunto com outros efeitos colaterais bem descritos do tratamento para o CCP.^{13,15} Assim, mesmo subjetivamente, é obtida uma visão geral do estado do paciente.

O procedimento utilizado para avaliar objetivamente o FS (sialometria) pode ser realizado por meio de várias técnicas, cada uma com vantagens, desvantagens e desafios próprios.^{16,17} Uma reprodutibilidade ruim¹⁶ e uma série de métodos presentes na literatura,^{4,6,10,11,13} entretanto, podem levar a resultados inconsistentes e comparações diretas inadequadas. Além disso, não há um método confiável e validado para avaliar o FS de pacientes com CCP submetidos à RT.

Com base no bem difundido protocolo 97-09 do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG),¹⁸ sialometrias foram desenvolvidas e aplicadas com o intuito de realizar avaliações fáceis, rápidas e precisas em pacientes com CCP pós-RT.

Método**Pacientes e considerações éticas**

Foi conduzido um estudo prospectivo com 22 pacientes na Divisão de Radioterapia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Todos os pacientes relataram xerostomia persistente após RT de megavoltagem (planejamento em 3D) para CCP,

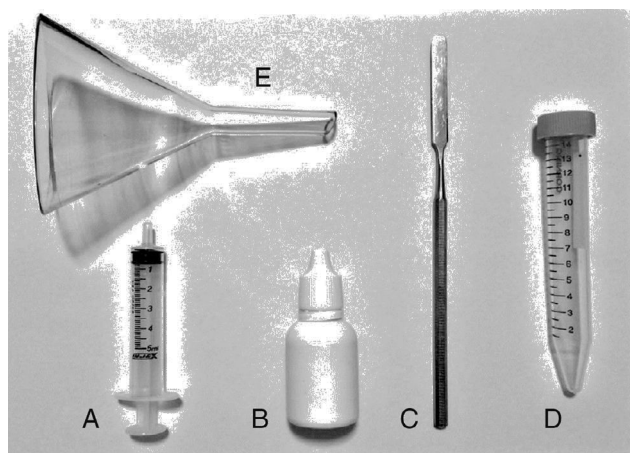


Figura 1 Material. (A) Seringa para medir água destilada; (B) simeticona; (C) espátula metálica; (D) tubo graduado em mililitros; (E) funil de vidro de laboratório.

com campos de irradiação que abrangeram as principais glândulas salivares (regiões cervicofaciais e fossas supraclaviculares) e doses de radiação total entre 50 a 70 Gy. Além disso, tinham ≥ 18 anos e haviam recebido a última sessão de RT em períodos que variavam de três a 36 meses antes do início deste estudo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp (protocolos 0844/10-32449414.4.0000.5505) e todos os sujeitos da pesquisa leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Grupos e instruções gerais

Os pacientes foram divididos em dois grupos. O Grupo Controle consistiu em 10 pacientes e o Grupo Experimental em 12. O Grupo Controle foi avaliado com o protocolo 97-09 da RTOG¹⁸ e o Grupo Experimental por um método adaptado desenvolvido pelos autores.

Todos os pacientes foram avaliados no mesmo período da manhã por um mesmo dentista e foram aconselhados a permanecer pelo menos duas horas sem comer, beber, fumar e escovar os dentes. Além disso, durante a coleta de saliva permaneceram sentados, com os olhos abertos e as cabeças ligeiramente inclinadas para frente.

Testes modificados de sialometria (coleta de saliva)

Sialometria não estimulada: logo antes da coleta de saliva, os pacientes esvaziaram a boca de qualquer saliva ou muco. Depois disso, acumularam saliva no assoalho da boca, sem engolir, por 60 segundos. Em seguida, expectoraram a saliva acumulada em um tubo graduado em mililitros (mL) com a ajuda de um funil de vidro de laboratório. Isso foi repetido mais quatro vezes, totalizando cinco minutos. Em seguida, usou-se uma espátula metálica e 2,0 mL de água destilada para remover a saliva aderida à superfície do funil. Adicionou-se também 0,33 mL de simeticona (75 mg/mL) à solução para eliminar bolhas de gás e saliva espumosa. Por fim, o tubo foi bem agitado, o volume de saliva foi medido e o FS por minuto foi calculado. Alguns materiais são mostrados na [figura 1](#).

Sialometria estimulada: em primeiro lugar, os pacientes esvaziaram a boca de qualquer saliva ou muco. Em seguida, aplicou-se solução de citrato a 2% nas bordas dorsolaterais da língua, com um aplicador com ponta de algodão, cinco vezes ao longo de dois minutos (0, 30, 60, 90 e 120 segundos). Em seguida, eliminou-se toda a solução de citrato retida na boca. As etapas de coleta de saliva e avaliação de FS foram as mesmas da sialometria não estimulada.

Análise de dados

A análise descritiva foi usada para sumarizar dados sobre os pacientes, tumores, tratamentos e sialometrias. Além disso, os FS não estimulados e estimulados, respectivamente, foram classificados como: muito baixos ($< 0,1$ e $< 0,7$ mL/min), baixos (0,1-0,25 e 0,7-1,0 mL/min) e normais ($> 0,25$ e $> 1,0$ mL/min).¹⁷

Os valores médios de sialometria também foram submetidos ao teste *t* de Student para comparações entre os dois grupos. O valor de *p* foi estabelecido em $\leq 0,05$ para atingir significância estatística.

Resultados

Geral

A idade dos pacientes do Grupo Controle variou de 37 a 68 anos (média de 56,3) e a idade dos pacientes do Grupo Experimental variou de 48 a 73 anos (média de 61,75). As características demográficas adicionais da amostra estão resumidas na [tabela 1](#).

As características dos tumores e tratamentos estão descritas na [tabela 2](#).

Amostras de saliva

As médias de FS não estimulados e estimulados estão resumidas na [figura 2](#) e suas classificações são mostradas na

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes

Características demográficas	Grupo Controle		Grupo Experimental	
	Pacientes	%	Pacientes	%
<i>Sexo</i>				
Masculino	9	90	7	58,3
Feminino	1	10	5	41,7
<i>Grupo étnico</i>				
Branco	7	70	9	75
Negro	3	30	3	25
<i>Consumo de álcool</i>				
Não existente	2	20	0	0
Prévio	7	70	8	66,7
Atual	1	10	4	33,3
<i>Uso de tabaco</i>				
Não existente	1	10	0	0
Prévio	7	70	10	83,3
Atual	2	20	2	16,7

Tabela 2 Características dos tumores e tratamentos

Características	Grupo Controle		Grupo Experimental	
	Pacientes	%	Pacientes	%
<i>Tipo histológico do tumor</i>				
Carcinoma espinocelular	9	90	12	100
Carcinoma adenoide cístico	1	10	0	0
<i>Local primário do tumor</i>				
Cavidade oral	0	0	2	16,6
Faringe	8	80	5	41,7
Laringe	2	20	5	41,7
<i>Estágio do tumor</i>				
I	1	10	2	16,7
II	0	0	1	8,3
III	0	0	1	8,3
IV	9	90	8	66,7
<i>Cirurgia</i>				
Sim	4	40	6	50
Não	6	60	6	50
<i>Dose total de radiação</i>				
60–69 Gy	3	30	6	50
70 Gy	7	70	6	50
<i>Quimioterapia</i>				
Sim	10	100	10	83,3
Não	0	0	2	16,7

tabela 3. Além disso, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p=0,4487$ e $p=0,5615$).

Em relação às sialometrias não estimuladas, as taxas de fluxo salivar de ambos os grupos variaram de 0 a 0,3 mL/min.

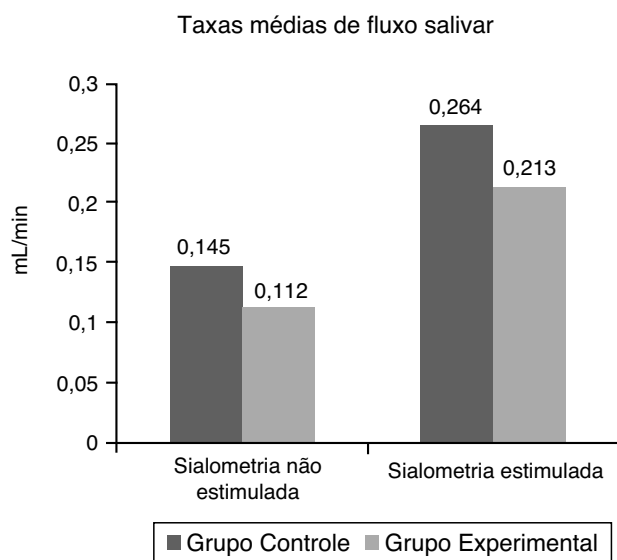


Figura 2 Taxas médias de fluxo salivar. As taxas médias de fluxo salivar são de ambos os grupos, em mililitros por minuto (mL/min). Não foi obtida diferença estatisticamente significativa ($p = 0,4487$ e $p = 0,5615$).

Tabela 3 Sistema de classificação das taxas de fluxo salivar

Taxa de fluxo salivar	Grupo Controle		Grupo Experimental	
	Pacientes	%	Pacientes	%
<i>Não estimulada</i>				
Muito baixa (< 0,1 mL/min)	3	30	5	41,7
Baixa (0,1–0,25 mL/min)	6	60	5	41,7
Normal (> 0,25 mL/min)	1	10	2	16,6
<i>Estimulada</i>				
Muito baixa (< 0,7 mL/min)	10	100	11	91,7
Baixa (0,7–1,0 mL/min)	0	0	1	8,3
Normal (> 1 mL/min)	0	0	0	0

A mediana do Grupo Controle foi de 0,16 mL/min e o erro padrão foi de 0,0296 mL/min. A mediana do Grupo Experimental foi de 0,1 mL/min e o erro padrão foi de 0,0307 mL/min.

Em relação às sialometrias estimuladas, o FS do Grupo Controle variou de 0,04 a 0,5 mL/min, com mediana de 0,2750 mL/min e erro padrão de 0,0494 mL/min. O FS do Grupo Experimental variou de 0 a 0,8 mL/min, com mediana de 0,1650 mL/min e erro padrão de 0,0665 mL/min.

Discussão

As sialometrias podem ser realizadas por drenagem, expectoração ou pesagem de bolas de algodão embebidas em saliva. Algumas dessas técnicas visam a recolher seletivamente a secreção de cada glândula salivar, mas com pouca aplicabilidade clínica (por exemplo, cateterização de ductos salivares). Por outro lado, as técnicas que levam em conta todo o volume de saliva coletado durante um período de tempo são as mais usadas, pois são mais rápidas, mais fáceis e mais baratas.¹⁶

O bem difundido protocolo da RTOG foi desenvolvido para avaliar o efeito atenuante da pilocarpina na hipossalivação e mucosite em pacientes submetidos à RT.¹⁸ Assim, com base em nossa experiência no uso desse protocolo em pacientes irradiados sem método de prevenção ou tratamento para hipossalivação,^{19,20} consideramos necessário adaptá-lo aos pacientes pós-RT. A sialometria não estimulada, em particular, foi substancialmente melhorada pelo nosso método, uma vez que se baseia na coleta de uma quantidade extremamente pequena de saliva.

Durante os procedimentos, o funil de vidro facilitou a coleta e também evitou uma possível perda de volume devido à maior área para eliminação da saliva. A saliva altamente viscosa que aderiu à superfície do funil foi facilmente removida com a ajuda da espátula metálica e da água destilada. Outro ponto importante foi a adição de simeticona à solução para diminuir a tensão superficial das bolhas de gás e dispersar a espuma. Assim, foi possível

medir imediatamente o volume total da saliva, evitando perdas relacionadas à necessidade de deixar as amostras em repouso.

Em relação à sialometria estimulada, são utilizados agentes gustativos (ácido cítrico) e mecânicos (parafina, silicone, goma de mascar não aromatizada) para simular as condições dos pacientes ao longo do dia (por exemplo, comer e mastigar). Acredita-se que a ausência de estimulação reflete o estado fisiológico das glândulas sublingual e submandibular, pois essas são responsáveis pela secreção salival basal. Por outro lado, os estímulos mecânicos promovem uma resposta acentuada das glândulas parótidas e os estimulantes gustativos ativam os três pares de glândulas salivares principais simultaneamente.¹⁷

Do nosso ponto de vista, os profissionais devem conduzir ambas as sialometrias para uma avaliação completa dos pacientes irradiados. Para a sialometria estimulada, o uso de solução de citrato a 2% parece ser mais vantajoso, pois os três pares de glândulas salivares maiores (responsáveis por 90% da produção de saliva) são avaliados ao mesmo tempo.^{7,12} Além disso, pacientes edêntulos não podem ser avaliados com estimulações mecânicas.

Nossos dados demonstraram a redução evidente, persistente e bem reconhecida induzida pela radiação no FS.^{7,9,12,13,19,20} A ausência de diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos e os resultados bastante semelhantes sugerem que nossas modificações no protocolo do RTOG foram satisfatórias e aplicáveis. Em geral, os resultados das novas sialometrias puderam ser obtidos mais rapidamente do que os do RTOG. Além disso, nosso método foi mais fácil do que os outros e não exigiu materiais caros, fatores realmente importantes para o uso clínico de rotina.

Conclusão

O presente artigo encoraja novas pesquisas com amostras maiores a aplicarem essas novas sialometrias em pacientes pós-irradiados. Do mesmo modo, seria interessante investigar se esse método é adequado para outras doenças e condições patológicas que também resultam em baixo FS (p. ex., na síndrome de Sjögren).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdamghan N, Nakhaei M, et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med*. 2012;15:214–8.
- Deboni AL, Giordani AJ, Lopes NN, Dias RS, Segreto RA, Jensen SB, et al. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20:2903–11.
- Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:751–60.
- de Barros Pontes C, Polizello AC, Spadaro AC. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. *Braz Oral Res*. 2004;18:69–74.
- Tiwana MS, Mahajan MK, Uppal B, Koshy G, Sachdeva J, Lee HN, et al. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian J Cancer*. 2011;48:289–95.
- Rubira CM, Devides NJ, Ubeda LT, Bortolucci AG Jr, Lauris JR, Rubira-Bullen IR, et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res*. 2007;21:272–7.
- Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117:595–607.
- Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003;11:207–25.
- Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol*. 2003;13:226–34.
- Bonan PR, Pires FR, Lopes MA, Di Hipólito O Jr. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17:156–60.
- Albuquerque DF, de Souza Tolentino E, Amado FM, Arakawa C, Chinellato LE. Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;1:e850–4.
- Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;4:171–88.
- Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grötz KA. Quantifying radioxerostomia: salivary flow rate, examiner's score, and quality of life questionnaire. *Strahlenther Onkol*. 2006;182:336–41.
- Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;15:983–91.
- Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2006;28:1115–21.
- Cheng SC, Wu VW, Kwong DL, Ying MT. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*. 2011;84:393–402.
- Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:525–31.
- Radiation Therapy Oncology Group. A phase III study to test the efficacy of the prophylactic use of oral pilocarpine to reduce hyposalivation and mucositis associated with curative radiation therapy in head and neck cancer patients. RTOG97-09. Philadelphia, PA: Radiation Therapy Oncology Group; 1999. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?action=openFile&FileID=7573> [cited 12 24 2014].
- Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-level laser therapy for the prevention of low salivary flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiol Bras*. 2016;49:86–91.
- Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-level laser for mitigation of low salivary flow rate in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy: a prospective longitudinal study. *Photomed Laser Surg*. 2016;34:326–30.