

Genielle Luiza Pereira¹
Manuela Lima Barros de Oliveira²
Fernanda Mombriini Pigatti¹
Francielle Silvestre Verner²

¹Departamento de Odontologia, Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Departamento de Odontologia, Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Brasil.

✉ **Francielle Verner**

Av. Dr. Raimundo Monteiro Rezende,
3030, sala 301, Centro, Governador
Valadares, Minas Gerais
CEP: 35010-173
✉ franverner08@gmail.com

Submetido: 03/12/2019

Aceito: 01/06/2020

RESUMO

Introdução: A radioterapia é uma das modalidades de tratamento mais utilizada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, porém efeitos adversos são comuns na maioria dos pacientes. **Objetivo:** Realizar uma revisão atualizada da literatura científica para verificar o impacto da radioterapia nas glândulas salivares e papilas gustativas de pacientes em tratamento para neoplasias de cabeça e pescoço, e avaliar a eficácia do tratamento com laserterapia de baixa potência na tentativa de redução dos sinais e sintomas relacionados às alterações de tais estruturas. **Materiais e Métodos:** Tratou-se de uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. Foram selecionados artigos que tratavam de pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço que estavam ou já teriam sido tratados com radioterapia, publicados entre os anos 2000 e 2019. **Resultados:** Observou-se um grande impacto na qualidade de vida de pacientes, já que a radioterapia gera danos as papilas gustativas e as glândulas salivares, podendo ser reversíveis ou não. O grau de comprometimento e o tempo que esses órgãos voltam a desenvolver suas funções de base não ficaram bem esclarecidas. **Conclusão:** O laser de baixa intensidade mostrou ser eficaz no controle da hipossalivação e da disgeusia na maioria dos estudos, porém são necessárias mais pesquisas que comprovem seus benefícios, a fim de que futuramente este possa ser um aliado na prevenção e controle das consequências advindas da radioterapia.

Palavras-chave: Ageusia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Radioterapia; Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Xerostomia.

ABSTRACT

Introduction: Radiotherapy is one of the most widely used treatment modality in patients with head and neck cancer, but adverse effects are common in most patients. **Objective:** To conduct an updated review of the scientific literature to verify the impact of radiotherapy on the salivary glands and taste buds of patients undergoing treatment for head and neck cancer, and to evaluate the efficacy of treatment with low-power laser therapy in an attempt to reduce signs and symptoms related to changes in such structures. **Material and Methods:** This was a bibliographic research with information collection in the PubMed database. Articles were selected that treated patients diagnosed with head and neck cancer who were or would have been treated with radiotherapy, published between 2000 and 2019. **Results:** A great impact on the quality of life of radiotherapy patients was observed, since treatment causes damage to taste buds and salivary glands and may be reversible or not. The degree of commitment and the time that these organs develop their basic functions were not well clarified due to the lack of standardization in the choices of the methods for research. **Conclusion:** Low intensity laser has been shown to be effective in controlling hyposalivation and dysgeusia in most studies, but more research is needed to prove its benefits, so that in the future it can be an ally in the prevention and control of consequences from radiotherapy.

Key-words: Ageusia; Head and Neck Cancer; Radiotherapy; Low Level Laser Therapy; Xerostomy.

INTRODUÇÃO

As neoplasias de cabeça e pescoço representam um dos seis tumores malignos mais prevalentes em todo o mundo. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou-se para o Brasil, em 2020, 19.480 novos casos em homens e 17.140 em mulheres.¹ A radioterapia é uma das formas mais comumente utilizada para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e geralmente envolve altas doses de radiação, em quantidades diárias fracionadas, de acordo com o diagnóstico clínico e estadiamento tumoral.²

A depender das estruturas envolvidas no campo de radiação, da dose utilizada e as características individuais do paciente, incluindo hábitos como tabagismo e etilismo, má higiene oral, e o sistema imunológico, o paciente pode estar sujeito a complicações tais como a perda total ou parcial de sabor, disfagia e disfonia, susceptibilidade a infecções e ulcerações orais, mucosite, risco a desenvolver lesões cariosas, xerostomia e/ou hipossalivação e alterações psicológicas que influenciam negativamente a sua qualidade de vida.^{2,3}

As glândulas salivares maiores e menores são um dos órgãos afetados pela radiação ionizante, podendo sofrer processos degenerativos com consequências irreversíveis após o limiar de dose cumulativa variando de 26 a 39 Gy.⁴ Um dos principais efeitos deletérios observados após a irradiação das glândulas salivares é a hipossalivação,³ visto que elas são responsáveis pela produção da saliva e por seus componentes como as enzimas, mucinas e imunoglobulina A.⁵ Consequentemente, podem ocorrer mudanças na composição e características salivares tais como concentrações de pH, de proteína, e da viscosidade, o que afeta as atividades fisiológicas do indivíduo como a fala, mastigação e deglutição.^{3,5}

Além disso, os pacientes submetidos à radioterapia para tratamento do câncer de cabeça e pescoço podem sofrer de distúrbios do paladar quando o foco de radiação inclui a cavidade oral.⁶ Essas alterações de sabor podem variar de leve a grave e geram complicações consideráveis como a perda de apetite, perda de peso, desnutrição, aversão a alguns alimentos e consequentemente afeta a qualidade de vida.⁷

A terapia com laser de baixa potência tem se tornado uma alternativa promissora na prevenção e redução das complicações causadas pela radioterapia sobre as glândulas salivares. Seus efeitos são baseados em processos foto-físicos que transformam a luz do laser em energia biomoduladora.⁴ O principal efeito é a estimulação da enzima citocromo C oxidase nas mitocôndrias e consequente ativação das vias de sinalização celular. Os efeitos finais são um metabolismo celular acelerado, produção aumentada de ATP e estresse oxidativo diminuído, que resultam em melhor

viabilidade celular.⁸ Nas glândulas salivares, estudos em animais apontaram o crescimento do epitélio ductal e o aumento do fluxo salivar após a laserterapia. Também foram detectadas atividades enzimáticas salivares aumentadas de peroxidases e catalases, sem evidência de melhora do fluxo salivar.⁸

A eficácia da laserterapia na estimulação da secreção salivar tem sido estudada clinicamente a fim de comprovar seus benefícios para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, ainda faltam dados e pesquisas mais abrangentes na literatura que comprovem seus resultados na melhora da hipossalivação e xerostomia em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a radioterapia.^{3,4}

Palma et al³ observaram em seu estudo um aumento estatístico da produção salivar e melhora na qualidade de vida dos pacientes com hipossalivação após a terapia com laser de baixa intensidade. Em contrapartida, Saleh et al⁴ evidenciaram em seu estudo com grupo controle que não houve diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito a taxa de fluxo salivar, xerostomia e qualidade de vida, mostrando que o laser de baixa potência não foi capaz de aumentar a produção salivar nos pacientes.

Dessa forma, o objetivo no presente estudo foi realizar uma revisão atualizada da literatura científica para verificar o impacto da radioterapia nas glândulas salivares e papilas gustativas de pacientes em tratamento para neoplasias de cabeça e pescoço, e avaliar a eficácia do tratamento com laserterapia de baixa potência na tentativa de redução dos sinais e sintomas relacionados às alterações de tais estruturas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura científica, buscando-se artigos publicados entre os anos 2000 e 2019, indexados na base de dados *PubMED*. As palavras-chave utilizadas foram: '*low level laser therapy*', '*xerostomy*', '*hyposalivation*', '*radiotherapy*', '*quality of life*', '*head and neck cancer*', '*ageusia*'. A pesquisa contou com artigos do idioma inglês que tratavam de pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço que estavam ou já teriam sido tratados com radioterapia.

REVISÃO DA LITERATURA

Hipossalivação/xerostomia pós radioterapia e qualidade de vida

Almståhl et al⁵ realizaram um estudo que contou com a participação de 29 pacientes analisados no período pré e pós (6 e 12 meses) tratamento com radioterapia, no qual foram avaliados a relação entre a qualidade de vida e as taxas de secreção salivar. O menor índice de secreção salivar foi obtido 6 meses pós-

-radioterapia (0,5 ml/min) e os questionários também apresentaram significativa relação entre a qualidade de vida e o menor índice de fluxo salivar, principalmente nos 6 e 12 meses após o tratamento com radioterapia. Apesar do número pequeno de pacientes na amostra, os resultados demonstraram que há necessidade de maiores estudos para que sejam desenvolvidas soluções que minimizem os efeitos do tratamento com radioterapia.

Braam et al⁹ avaliaram pacientes que receberam dose de radiação entre 40 a 70 Gy. Os pacientes completaram questionários sobre qualidade de vida antes do tratamento e 6 semanas, 12 meses, e pelo menos 3,5 anos após o tratamento. O fluxo salivar estimulado e não estimulado foi medido nos mesmos intervalos de tempo. Em relação à qualidade de vida, percebeu-se que a radioterapia afetou significativamente o cotidiano dos pacientes. A avaliação da xerostomia e do fluxo salivar mostrou que a partir dos 6 meses após o tratamento com radioterapia houve uma piora nas medições. O fluxo da glândula parótida diminuiu imediata após a radioterapia só retornando as linhas de base após cinco anos.

Durante avaliação do impacto da xerostomia na qualidade de vida de pacientes que foram submetidos à radioterapia, foram analisados 288 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, e aplicados questionários no início e a cada 6 semanas durante a radioterapia, e 6 até 24 meses após a conclusão do tratamento. Foi observado uma relação significativa entre a xerostomia induzida por radiação e a qualidade de vida global e ainda algumas variáveis como a fadiga, insônia e todas as escalas de funcionamento (social, cognitiva, física, emocional). A xerostomia apesar de ser um efeito secundário da radiação, possui um grande impacto na qualidade de vida das pessoas submetidas a esse tratamento e seus danos podem ser pronunciados com o tempo.¹⁰

Mercadante et al¹¹ realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a efetividade das intervenções disponíveis até julho de 2016 no tratamento da diminuição da saliva e a xerostomia causada pela radioterapia. A pilocarpina e a cevimeлина tiveram melhores benefícios na diminuição dos sintomas da xerostomia e aumento do fluxo salivar em comparação com o placebo. Em relação aos substitutos salivares não houve muitas evidências dos seus benefícios, e as demais modalidades de tratamento (acupuntura, laserterapia de baixa intensidade, fitoterapia, dentre outros) até o momento da revisão também não apresentaram evidências contundentes que melhoravam o quadro clínico da hipossalivação e xerostomia.

Alterações de paladar pós radioterapia e qualidade de vida

Shi et al¹² avaliaram o reconhecimento dos quatro sabores básicos (doce, azedo, amargo e salgado) e o umami em diferentes intervalos de dose de radiação durante o tratamento radioterápico. Foram avaliados 30

pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular localizados em laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cavidade oral e vestibulo nasal. Os pacientes foram examinados quando as doses de radiação foram acumuladas em 15, 30, 45 e 60 Gy. Os sabores doce, salgado, azedo e amargo ficaram levemente aumentados durante o tratamento, mas nenhuma diferença estatística foi encontrada entre a pré-radioterapia e nas avaliações entre os aumentos de doses de irradiações. Constatou-se que o padrão de deficiência clínica do sabor umami é diferente dos sabores básicos e que esse sabor tem um papel importante no impacto da qualidade de vida dos pacientes.

De acordo com Ruo Reda et al¹³, os danos às papilas gustativas estão fortemente relacionados com a dose de radiação, tamanho da fração, o volume de tecido irradiado e técnica. A perda do paladar é observada a partir do limiar de dose de 30 Gy, e envolve todas as qualidades gustativas, no entanto, uma dose de 60 Gy provoca uma perda de sabor a mais de 90% dos pacientes. Os sabores amargo e salgado são os mais afetados, em contrapartida, o doce é o menos relatado pelos pacientes. O sabor umami apresenta um padrão distinto de deficiência com um aumento do limiar após a irradiação com 15 Gy, uma deterioração significativa com 30 Gy e um pico de limiar significativo a 45 Gy.

Segundo a literatura, as alterações na sensibilidade gustativa estão presentes mesmo antes do tratamento devido a malignidade da doença e agravam durante e após o tratamento. Em alguns casos clínicos a recuperação do paladar ocorre alguns meses após o fim do tratamento, porém os danos nas papilas gustativas podem permanecer, pois a radiação e os medicamentos provocam mudanças na flora oral normal. Todos os sabores básicos, azedo, amargo, doce, salgado e também o umami são afetados pelo tratamento, este último talvez seja o mais importante na ingestão oral porque afeta o interesse e o prazer em comer e pode ter uma correlação maior com a qualidade de vida.¹⁴

Em avaliação das alterações de sabor em indivíduos que passaram por radioterapia e seu impacto nas atividades diárias, Baharvand et al⁷ realizaram uma pesquisa do tipo coorte descritivo com 22 pacientes submetidos a radioterapia, com uma dose total de 70 Gy, e a radiação atingindo totalmente ou parcialmente a língua. Os pacientes foram avaliados antes e três semanas após a conclusão do tratamento com um teste de sabor utilizando soluções: doce, salgada, azeda e amarga. Após as avaliações gustativas foi aplicado um questionário para avaliar a qualidade de vida. Nos resultados, antes da terapia de radiação todos os quatro sabores básicos foram percebidos pelos pacientes. Após a radioterapia, apenas 11 pacientes foram capazes de distinguir o sabor azedo, 3 os sabores amargo e doce, sendo que os maiores danos ocorreram nas sensibilidades gustativas relacionadas ao sabor salgado e amargo e menores efeitos

ao azedo e doce. Além disso, os questionários revelaram que após a exposição a radiação, mais problemas e sintomas foram desenvolvidos e relatados pelos pacientes.

McLaughlin¹⁵ descreveu a prevalência de disfunção do paladar em sobreviventes do câncer de cabeça e pescoço. A amostra contou com 92 pacientes que haviam terminado o tratamento há aproximadamente 3 meses e sem evidências de doença ativa. Para a avaliação dos sabores foram utilizadas soluções, doces, azedas, salgadas e amargas em diferentes concentrações diluídas em água destilada. Os pacientes que foram tratados para tumores de laringe relataram uma deficiência maior em detectar sabores. Houve maiores dificuldades para diferenciar os sabores azedo e amargo e uma incapacidade para discriminar entre as diferentes concentrações das soluções doces eram comuns.

Irune et al¹⁶ avaliaram na literatura a prevalência clínica de disgeusia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e definiram seu impacto sobre a qualidade de vida. Estudos clínicos demonstraram que o aparecimento da deficiência em identificar sabores pode ser variável, porém houve um predomínio nos relatos que o surgimento ocorre em 3 a 4 semanas após o início da radioterapia. Além disso, a disgeusia pode ser precipitada em doses baixas como 30 Gy e tem um caráter frequentemente reversível, embora tenha sido observado que persiste por mais de um ano em alguns indivíduos. Os autores sugeriram que é importante uma avaliação de terapias na tentativa de reduzir os efeitos da radioterapia que culminam em alterações no paladar, uma vez que o seu impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes é muito grande.

Uma revisão sistemática foi realizada por Deshpande et al¹⁷ para avaliar em qual dose de radiação aconteciam as alterações nos sabores, se todos os cinco sabores eram alterados da mesma forma, se a perda de paladar era temporário ou permanente e se existia uma relação dose-volume estabelecida para a cavidade oral ou a língua. Com base nos testes realizados, os sabores salgado e amargo foram mais prejudicados, enquanto o doce foi o menos afetado. Todos os sabores foram prejudicados em 4 a 5 semanas após o início da radioterapia com melhora após 11 semanas. O sabor umami apresentou um padrão de deficiência clínica diferente dos outros quatro sabores básicos. A deficiência do paladar pode afetar a qualidade de vida dos pacientes e o seu estado nutricional, porém é muitas vezes ignorado já que não apresenta um fator de risco à vida.

Barbosa da Silva et al⁶ avaliaram quantitativa e qualitativamente a função gustativa de pacientes submetidos a radioterapia, verificaram o grau de recuperação dessa função após a irradiação direta ou indireta da cavidade oral, avaliaram o impacto na diferenciação do sabor por esses indivíduos e a relação da xerostomia e o paladar. Foram selecionados 56 pacien-

tes com câncer de cabeça e pescoço que passaram por radioterapia e o campo de radiação incluía a cavidade oral. Esses pacientes foram examinados antes, depois e em intervalos de 3 e 6 meses após a conclusão do tratamento. A sensibilidade gustativa foi avaliada através de soluções salgadas, azedas, doces e amargas. Foram ainda classificadas em normogeusia, hipogeusia leve, hipogeusia moderada, hipogeusia grave, e ageusia.

Os resultados de Barbosa da Silva et al⁶ mostraram que houve uma grave perda de paladar tanto nos pacientes diretamente irradiados, quanto no grupo de pacientes indiretamente irradiados. Houve uma perda de sabor parcial para o doce e amargo imediatamente após a radioterapia em ambos os grupos e apenas os pacientes do grupo irradiados diretamente apresentaram perda parcial para a degustação azedo. Todos os indivíduos irradiados diretamente tinham recuperado completamente o paladar três meses após a radioterapia. Por outro lado, os pacientes no grupo que sofreram radiação indireta só recuperaram a capacidade inicial de identificar o ácido 6 meses após a radioterapia. São necessários estudos mais aprofundados para comprovar a hipótese de que a diminuição do fluxo salivar é a principal causa de alterações induzidas por radiação no paladar.

Durante investigação de 88 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que foram submetidos a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) pós-operatória ou curativa, todos os pacientes incluídos foram acompanhados por um ano ou mais para permitir avaliação dos efeitos adversos tardios. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 52 anos, e cirurgia radical (incluindo glossectomia) foi realizada em 38 pacientes. Em um tempo médio de acompanhamento de 27 meses, 27 pacientes (30,7%) relataram sensibilidade aos sabores a longo prazo. Em relação aos pacientes que realizaram glossectomia parcial ou total, as distorções de paladar foram mais elevadas, aproximadamente 61,5% do que nos pacientes que não realizaram cirurgias 28,0%.¹⁷

Lasertterapia de baixa potência para alterações nas glândulas salivares e papilas gustativas pós radioterapia

Simões et al¹⁹ investigaram a ação da laserterapia nos sintomas de xerostomia, nas taxas de fluxo salivar e na composição da saliva de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Foi realizado um estudo prospectivo com 22 pacientes que estavam sob tratamento e o campo de radiação envolvia as glândulas salivares, sendo que, a radioterapia foi bilateral, com uma dose total de 60 Gy. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro grupo (G1) era composto daqueles que recebiam a terapia com laser de baixa potência três vezes por semana e o segundo grupo (G2) recebia o tratamento uma vez

por semana. As irradiações foram realizadas em lábios e comissura, após 14 dias da primeira sessão de radioterapia e finalizado quando os sinais de mucosite tinham desaparecido. As medições de saliva estimulada e não estimulada foram feitas no início das sessões de laserterapia e no final. Os sintomas da xerostomia também foram avaliados através de questionários.

De acordo com os resultados de Simões et al¹⁹, não foram constatadas diferenças significativas no fluxo de saliva não estimulada nos dois grupos, no entanto, a taxa de saliva estimulada diminuiu consideravelmente no G2 após a laserterapia. Em relação a avaliação química da saliva houve um aumento na amilase e no conteúdo de ácido siálico tanto em G1 quanto em G2, e não houve diferenças significativas em peroxidase ou catalase após a laserterapia em ambos os grupos. Todos os questionários evidenciaram que os sintomas da xerostomia diminuíram significativamente em G1 após a laserterapia. Apesar do estudo demonstrar em alguns pontos que a laserterapia pode ser uma alternativa para melhorar a função das glândulas salivares e consequentemente a qualidade de vida de alguns pacientes, são necessárias mais pesquisas para confirmar seus benefícios.

Uma avaliação do efeito da laserterapia de baixa potência na redução das manifestações bucais causadas pelo tratamento radioterápico foi realizada por Oton-Leite et al²⁰, em um estudo que incluiu 60 pacientes de um hospital de referência em Goiânia, Goiás, Brasil, e foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, 30 pessoas receberam o tratamento com um laser e 30 fizeram parte do grupo controle. A energia fornecida foi de 0,8J por ponto de aplicação, o tempo gasto em cada ponto foi de 25s, e a aplicação ocorreu somente em pontos intrabucais estratégicos como borda lateral e dorso de língua e o palato mole. Os pacientes foram avaliados uma semana após o início da radioterapia, no 15^a dia e no 30^o dia. O estudo detectou uma redução significativa nas taxas de fluxo salivar em ambos os grupos, mas uma redução menos pronunciada do fluxo salivar em pacientes submetidos a laserterapia, o que sugere uma ação biomoduladora do laser sobre as glândulas salivares, estimulando a proliferação das células salivares para substituir as células secretoras danificadas por radiação.

Saleh et al⁴ realizaram uma avaliação clínica dos efeitos da laserterapia de baixa potência sobre a hipossalivação e xerostomia, e o efeito na qualidade de vida relacionada com a saúde bucal. Foram avaliados 23 pacientes tratados com radioterapia fracionada, dosimetria variando de 45 a 70 Gy, distribuídos em 2 grupos aleatoriamente: um grupo que recebeu laser (n=12) e um grupo controle (n=11), sendo que todos receberam instrução de higiene oral e hidratação da mucosa (por meio da ingestão frequente de água), e foram aconselhados a evitar o consumo de alimentos condimentados e cítricos, bem como bebidas alcoólicas e tabaco. Utilizou-se laser de baixa potência (830nm,

100mW, 0,28 cm², 3.57W/cm, 20s, 2.0 J, 71 J/cm²) pontualmente nas glândulas salivares principais, por 12 sessões.

O estudo anterior de Saleh et al⁴, não confirmou a hipótese de que o laser de baixa potência pode estimular a função das glândulas salivares em pacientes que foram submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. No entanto, tanto no grupo do laser e no grupo de controle, houve uma diminuição significativa da xerostomia no final da 12^a sessão de tratamento, se comparado com a avaliação efetuada na linha de base.

Gonnelli et al²¹ avaliaram a eficácia do laser de baixa potência na indução do fluxo salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a radioterapia. A dose total de radiação variou 66-70 Gy, com frações de 2 Gy/dia, e em combinação com cisplatina (40 mg/m²) semanal. Entre todos os pacientes, apenas 27 puderam ser avaliados. Assim, 17 pacientes receberam a terapia com laser e 10 receberam apenas tratamento clínico. A terapia foi realizada três vezes por semana, em dias alternados, totalizando 21 sessões. Foram feitas aplicações com o laser nas glândulas salivares maiores e menores, sendo que na região extrabucal foi realizado com um comprimento de onda de 780 nm e intrabucal de 660 nm. O fluxo salivar não estimulado foi medido antes, durante e até 90 dias após o final do tratamento oncológico. Foi constatado que os pacientes tratados com laser obtiveram taxas de fluxo salivar mais elevadas. Concluiu-se então que a laserterapia parece ser um agente promissor na mitigação da hipofunção salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioquimioterapia.

Testes de novos comprimentos de onda do laser de baixa potência para determinar o melhor protocolo no tratamento da hipossalivação foram realizados em um estudo onde foram selecionadas 30 pacientes do sexo feminino, divididas em 2 grupos de 15 pessoas, o primeiro grupo recebeu o comprimento de onda do laser de 830nm e o segundo o comprimento de onda 685 nm e ambos foram tratados por 10 dias consecutivos. O feixe de laser foi aplicado bilateralmente para cada área das glândulas salivares, extrabucal para as parótidas e submandibulares e intrabucal para a glândula sublingual. As quantidades totais de saliva não estimulada e estimulada foram analisadas antes e depois de cada sessão de laser e 10 dias após o último tratamento para determinar a durabilidade dos resultados.²²

Segundo os resultados de Brzak et al²², a comparação da taxa de fluxo salivar medida antes do tratamento a laser, no primeiro dia, e 10 dias após o final do tratamento demonstrou que a salivação foi significativamente aumentada para todos os pacientes, porém os pacientes no grupo de comprimento de onda do laser 830 nm, apresentaram valores mais elevados de saliva após as medições. O laser apresentou um potencial regenerativo e eficaz no tratamento da hipossalivação, porém novos estudos devem ser

realizados e comparados com outras terapias.

Palma et al³ realizaram um estudo prospectivo com 29 pacientes que passaram por tratamento com radioterapia e queixaram-se de xerostomia ou hipossalivação. Os pacientes foram submetidos a duas sessões de laser por semana, durante 3 meses, com um total de 24 sessões. Foram irradiados 22 pontos por sessão, e foram avaliados ainda o fluxo salivar estimulado e não estimulado, o pH, e a qualidade de vida com um questionário. Os autores concluíram que apesar da amostra ser pequena, e ainda não existirem pesquisas mais consistentes nessa área, o laser de baixa potência parece ser eficaz para atenuar a hipofunção salivar e aumentar o pH da saliva de pacientes submetidos a radioterapia, com consequente melhora de sua qualidade de vida.

DISCUSSÃO

A radioterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço pode gerar efeitos adversos durante e após a conclusão do tratamento. Diante disso, alguns estudos com análises clínicas e laboratoriais têm sido desenvolvidos para solucionar ou minimizar as consequências da terapia.

A hipossalivação é uma das complicações frequentemente relatadas pelos pacientes, podendo ocorrer durante e imediatamente depois da radioterapia e obter melhora gradativa. Em contrapartida, podem ocorrer efeitos secundários tardios que são, geralmente, considerados irreversíveis e progressivos.^{10,11}

As medições salivares foram realizadas de forma objetiva, por meio da observação da taxa do fluxo salivar, e de forma subjetiva, com a utilização de questionários. Pôde-se constatar que durante a radioterapia houve uma deterioração das glândulas produtoras de saliva na maioria dos estudos.^{5,9,10,22} Porém, o tempo que essas glândulas ficaram prejudicadas e se voltaram ou não a desenvolver suas funções de base, não ficou explícito. Acredita-se que isso se deve ao fato das pesquisas não utilizarem os mesmos métodos de avaliação, alguns estudos, por exemplo, utilizaram como preceito a taxa de fluxo salivar estimulada e não estimulada,^{9,10,19,22} outros optaram por adotar na pesquisa a secreção salivar estimulada associada a secreção de glândulas salivares menores.⁵ Além disso, os intervalos de observação após a radioterapia também não foram os mesmos, alguns estudos avaliaram 12 meses após a conclusão da radioterapia, outros após 24 meses, outros estudos fizeram avaliações depois de três anos e meio ou até cinco anos. Essa falta de padronização dificulta saber se as glândulas salivares voltam a desenvolver suas funções e o momento que isso ocorre.

A relação entre o fluxo salivar reduzido e o declínio da qualidade de vida é uma queixa em comum na maioria dos pacientes, visto que a deterioração da função salivar leva a uma perda da acuidade do sabor. Além disso, o aumento da viscosidade da saliva pode

interferir nas reabilitações protéticas e também na deglutição, bem como prejudicar o apetite do paciente e conduzir a perda de peso e a supressão imunitária.¹⁹

A radioterapia pode ainda causar efeitos indesejáveis ao paladar dos pacientes e gerar quadros de disgeusia, hipogeusia e ageusia.^{6,14,18} Os prejuízos às papilas gustativas estão fortemente relacionados com a dose de radiação, o volume de tecido irradiado e a técnica de irradiação.¹³ As alterações de paladar ocorrem, geralmente, com limiares de radiação relativamente baixos, em torno de 30 Gy.^{13,16} Contudo, não foram todas as pesquisas que relataram e incluíram a dose necessária que pode causar prejuízos à sensibilidade gustativa. Essa informação é importante para delimitar em que fase do tratamento o paciente poderá ter alterações do paladar e assim criar formas de orientá-lo e ajudá-lo a minimizar as consequências do tratamento.

Para a detecção de danos às sensibilidades gustativas, os estudos lançaram mão do uso de substâncias que simulavam os sabores doce, azedo, salgado e amargo.^{6,7,16} Após as avaliações, o sabor amargo apresentou maiores dificuldades de ser percebido pelos pacientes,^{7,13,15,17} porém houve uma alteração entre os sabores azedo e salgado, o que revela a necessidade de mais pesquisas para delimitar o gosto mais prejudicado.

Além disso, o quinto sabor, chamado de umami foi analisado em alguns estudos e relacionado com a qualidade de vida.^{12,14,17} Este sabor complementa os outros quatro já existentes e é responsável por desencadear sensação de prazer e satisfação. Ele apresenta um padrão de deficiência clínica diferente dos demais, sendo afetado com um limiar após a irradiação de 15 Gy, uma deterioração significativa com 30 Gy e um pico de limiar a 45 Gy.^{12,13} Em decorrência dessas diferenças e particularidades do sabor umami, é importante ressaltar que ele deve ser incluído em todos os estudos de avaliação do paladar, pois as pesquisas subjetivas que o analisaram por meio de questionários apontaram uma correlação entre a capacidade de detectar o gosto umami e os escores de satisfação com o estado atual elevados.^{12,17}

Com o intuito de minimizar, ou até mesmo solucionar os danos decorrentes da radioterapia, o laser de baixa potência tem sido alvo de pesquisas para prevenção e controle da hipossalivação, disgeusia e demais complicações.

Os lasers de baixa potência usados na odontologia operam na parte visível (vermelha) e no infravermelho do espectro de luz. A escolha do comprimento de onda do laser depende fortemente do alvo biológico de interesse. Geralmente, os lasers que operam na faixa de 600-700 nm (vermelho) são usados para tratar tecidos superficiais, enquanto os que operam na faixa de 780-950 nm (infravermelho) são usados para tratar tecidos mais profundos.²³

As pesquisas que tiveram como objetivo utilizar

a laserterapia para melhorar o fluxo salivar apresentaram controversas. Oton-Leite et al²⁰ observaram que os resultados clínicos nos pacientes do grupo do laser foram melhores do que os do grupo controle, possivelmente devido aos efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e biomoduladores da terapia. Gonnelli et al²¹ também comprovaram a eficácia do laser, visto que, o grupo submetido ao tratamento obteve uma manutenção da taxa do fluxo salivar 30 dias após a última sessão de radioterapia, em detrimento dos pacientes que não fizeram a laserterapia.

Palma et al³ concluíram que o laser de baixa potência pode realmente ser benéfico no controle das complicações causadas pela radioterapia aplicada na região de cabeça e pescoço, pois houve um aumento considerável na produção de saliva dos pacientes após a laserterapia.

Por outro lado, outras pesquisas com objetivo de comprovar a eficácia do laser de baixa potência não obtiveram conclusões tão satisfatórias. No estudo de Simões et al¹⁹, por exemplo, a taxa de fluxo salivar não estimulada não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa em ambos os grupos, antes e depois da terapia com laser de baixa potência. Saleh et al⁴ também não confirmaram a hipótese de que a laserterapia pode estimular a função da glândula residual em pacientes que tiveram câncer de cabeça e pescoço e passaram por radioterapia, pois não foram observados aumento na produção de saliva entre os grupos que receberam a terapia com laser e os grupos controle.

As discordâncias entre os estudos se devem a diversos fatores. Um deles é a heterogeneidade dos grupos, com vários diagnósticos de câncer em órgãos diferentes e com isso as modalidades terapêuticas podem ser diversificadas, assim como a dose total de irradiação dos tecidos, podendo ser maior ou menor a depender do estadiamento da doença. O tamanho da amostra estudada também é um importante fator para a acurácia diagnóstica e é possível verificar que algumas pesquisas incluíram um pequeno número de pacientes, limitando resultados mais satisfatórios.

Além disso, é importante ressaltar que na maioria dos estudos os pacientes receberam radioterapia convencional, na qual as doses de radiação para os órgãos normais são maiores do que a radioterapia de intensidade modulada (IMRT).¹⁸ A IMRT é outra modalidade de radioterapia conformacional que permite a administração de altas quantidades de radiação no volume alvo e minimiza as doses nos tecidos normais adjacentes de forma muito eficaz.¹⁸ Portanto, há a necessidade de estudos posteriores com pacientes submetidos a IMRT a fim de investigar a eficácia do laser de baixa potência nessas modalidades de tratamento.

Por fim, a laserterapia aplicada nos pacientes em cada estudo não seguiu um parâmetro, houve diferenças na quantidade de pontos aplicados, na escolha dos

locais que receberam o laser de baixa intensidade, no tempo de aplicação em cada ponto e no comprimento de onda da luz. A quantidade de sessões por semana, os intervalos entre elas e a data de início, se ocorreu antes, durante, após a radioterapia ou até mesmo se foi realizada nas três fases do tratamento também não foi padronizado. Sendo assim, a falta de protocolos para utilização da laserterapia torna difícil comparar e desenvolver novos estudos.

CONCLUSÃO

As alterações nas glândulas salivares e nas papilas gustativas são complicações geradas pela radioterapia de cabeça e pescoço que causam desconforto e afetam a qualidade de vida dos pacientes. A laserterapia tem se mostrado uma alternativa eficaz na melhora da função das glândulas salivares, na acuidade das papilas gustativas e na qualidade de vida dos pacientes. Devido à falta de padronização nos métodos de investigação, subjetivos e objetivos, mais pesquisas devem ser conduzidas a fim de confirmar os benefícios da terapia com laser de baixa potência sobre as glândulas salivares e papilas gustativas.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). c2020. [Citado em 23 jun 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.
2. González-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J Cosmet Laser Ther*. 2018; 20(2):117-12.
3. Palma LF, Gonnelli FAZ, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017; 32(4):827-32.
4. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed Laser Surg*. 2014; 32(10):546-52.
5. Almstahl A, Alstad T, Fagerberg-Mohlin B, Carlén A, Finiza C. Explorative study on quality of life in relation to salivary secretion rate in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. 2016; 38(5):782-91.
6. Barbosa da Silva JL, Doty RL, Miyazaki JVMK, Borges R, Pinna FR, Voegels RL et al. Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to the oral cavity. *Oral Oncol*. 2019; 95:115-9.

7. Baharvand M, ShoalehSaadi N, Barakian R, Moghaddam EJ. Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42(1):106-12.
8. Lončar B, Stipetić MM, Baričević M, Risović D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29(3):171-5.
9. Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2007; 5:2-3.
10. 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(3):751-60.
11. Mercadante V, Hamad AA, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017; 66:64-74.
12. Shi HB, Masuda M, Umezaki T, Kuratomi Y, Kumamoto Y, Yamamoto T et al. Irradiation impairment of umami taste in patients with head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2004; 31(4):401-6.
13. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev.* 2006; 32(7):541-7.
14. Epstein JB, Andrei Barasch A. Taste disorders in cancer patients: Pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.* 2010; 46(2):77-81.
15. McLaughlin L. Taste dysfunction in head and neck cancer survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2013; 40(1):E4-13.
16. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(9):1106-17.
17. Deshpande TS, Blanchard P, Wang L, Foote RL, Zhang X, Frank SJ. Radiation-related alterations of taste function in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Curr Treat Options in Oncol.* 2018; 19:72.
18. Chen WC, Tsai MS, Tsai YT, Lai CH, Lee CP, Chen MF. Long-term taste impairment after intensity-modulated radiotherapy to treat head-and-neck cancer: correlations with glossectomy and the mean radiation dose to the oral cavity. *Chem Senses.* 2019; 44(5):319-26.
19. Simões A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomed Laser Surg.* 2010; 28(3):357-63.
20. Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, Pinezi JC, Leles CR, Silva MA et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist.* 2013; 33(6):294-300.
21. 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(8):326-30.
22. Brzak BL, Cigic L, Baricevic M, Sabol I, Mravak-Stipetic M, Risovic D. Different protocols of photobiomodulation therapy of hyposalivation. *Photomed Laser Surg.* 2018; 36(2):78-82.
23. Migliario M, Sabbatini M, Mortellaro C, Renò F. Near infrared low-level laser therapy and cell proliferation: the emerging role of redox sensitive signal transduction pathways. *J Biophotonics.* 2018; 11(11).