

BRUNA ALVES TAVEIRA UENO

Associação de água filtrada com glicerina apresentou-se como o mais eficiente tratamento para o sintoma da xerostomia radioinduzida.

ARAÇATUBA - SP

2009

BRUNA ALVES TAVEIRA UENO

Associação de água filtrada com glicerina apresentou-se como o mais eficiente tratamento para o sintoma da xerostomia radioinduzida.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Odontologia
do Campus de Araçatuba - Unesp
como parte dos requisitos para obtenção
do título de Cirurgião-Dentista.
Sob a orientação do
Prof. Adj. Eder Ricardo Biasoli.

ARAÇATUBA

2009

BANCA EXAMINADORA

Prof. Adj. Éder Ricardo Biasoli

Prof. Adj. Glauco Issamu Miyahara

Prof. Titular Norberto Perri Moraes

APROVADA em ____/____/____

ARAÇATUBA – SP

2009

AGRADECIMENTOS

A DEUS.

A minha família.

Aos amigos.

Aos professores e funcionários da Universidade Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Ao meu Orientador Professor Adj. Éder Ricardo Biasoli.

Obrigada.

Ueno,BAT.**Associação de água filtrada com glicerina apresentou-se como o mais eficiente tratamento para o sintoma da xerostomia radioinduzida.** 2009. 23f. Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

RESUMO

A xerostomia é uma seqüela permanente, consequência do tratamento radioterápico na região da cabeça e pescoço e afeta a vida dos pacientes. A queda do índice de fluxo salivar causa sintomas significativos e piora da qualidade de vida nos pacientes irradiados, pois é uma condição desconfortável e que aflige a maioria dos pacientes que receberam tratamento radioterápico.

Desde os primeiros trabalhos científicos relacionando a xerostomia como efeito indesejável da radioterapia, até as publicações mais recentes pouca evolução foi obtida quanto ao tratamento da hipofunção salivar.

Como demonstra a literatura, inúmeros fatores podem alterar o índice de fluxo salivar individual estimulado ou não estimulado, entretanto é muito difícil se determinar o índice e o melhor método de avaliação da eficácia de um determinado tipo de tratamento para a xerostomia. Dentre os vários tratamentos paliativos existentes, a associação de água filtrada e glicerina que tem mostrado eficiência quanto ao controle do desconforto causado pela xerostomia. Apesar desse tratamento não ter função no fluxo salivar, a tensão superficial deixada pela glicerina, propicia um alívio pelos pacientes, além de ser de fácil acesso e manipulação.

Palavras-chave: xerostomia.tratamento radioterápico.

Ueno,BAT.**Association of filtered water with glycerin presented himself as the most effective treatment for the symptom of radiation-induced xerostomia.** 2009. 23f. Trabalho de conclusão de curso – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

ABSTRACT

The xerostomia is a permanent sequel, consequence of radiotherapy treatment in the head and neck regions and affects the life of patients. The fall of the rate of salivary flow causes significant symptoms and worsening quality of life in patients irradiated, it is uncomfortable and a condition that afflicts the majority of patients receiving radiotherapy treatment.

Since the first scientific papers related to xerostomia as undesirable effect of radiotherapy, to the latest publications little progress was achieved regarding the treatment of salivary hypofunction.

As the literature demonstrates, many factors can change the individual salivary flow rate stimulated or not stimulated, however it is very difficult to determine the rate and the best method for evaluating the effectiveness of a particular type of treatment for xerostomia. Among the various palliative treatments exist, the combination of filtered water and glycerin that has shown effectiveness on the control of the discomfort caused by xerostomia. Although this treatment did not function in salivary flow, surface tension left by the glycerin, provides a relief for patients, and is within easy access and manipulation.

Key-words: xerostomia.radiotherapy treatment.

SUMÁRIO

1	Introdução e Revisão de Literatura.....	7
2	Discussão.....	10
3	Conclusão.....	13
4	Referências.....	14

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A saliva exerce diversas funções, dentre elas o controle da microbiota bucal, desse modo alterações no seu fluxo podem provocar aumento da prevalência de cárie, doença periodontal, patógenos oportunistas e disfagia.¹

Uma das alterações do fluxo salivar é denominada xerostomia que é definida como sensação de boca seca. Esta sensação é consequência da diminuição do volume de saliva secretado, mas também pode ser em decorrência de alteração na composição da saliva.¹³ A xerostomia nem sempre é causada por uma disfunção glandular, outros fatores podem ocasionar a sensação de secura bucal, tais como: distúrbios neurológicos, integridade da mucosa, receptores sensitivos, radiação ionizante, farmacomedicamentos, senilidade, respiração bucal, obstrução nasal e doenças autoimunes.¹

Entre os medicamentos que podem causar xerostomia, Sreebny e Schwartz (1996)³ catalogaram cerca de 400 drogas agrupadas principalmente em anoréticos, anticolinérgicos, antidepressivos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, antihipertensivos e diuréticos. Existe uma relação entre o uso de medicamentos contínuos utilizados por pacientes idosos e a presença da xerostomia. Segundo Soares et al. (2004)⁴, as condições de xerostomia e/ou hipossalivação são decorrentes de radiação ionizante, ansiedade, depressão, estresse, diabetes mellitus, doenças sistêmicas e uso de determinados medicamentos.

Quando do tratamento do câncer da boca e orofaringe a radioterapia for empregada, um dos efeitos secundários da radiação emitida é a castração das glândulas salivares que estão incluídas no campo do feixe principal.² A radiação ionizante leva a morte celular secundária consequência da incapacidade de reparação do dano causado ao DNA e lesões das organelas com a produção intracelular de radicais livres.^{2,5,7,12,14} Como consequências dos danos moleculares os tecidos irradiados mostram, à microscopia, hialinização e oclusão de pequenos vasos⁶ e substituição dos ácinos glandulares por tecido conjuntivo colagenoso frouxo.^{2,11,14,25,26} Estas alterações provocam nas glândulas salivares hipofunção^{2,8,9,18}, alcançando cifras de 93% de redução do fluxo salivar.^{2,10} Além da alteração do fluxo salivar há também alteração bioquímica na saliva.²⁰ Tais alterações são dose dependentes e o grau de xerostomia é função da quantidade de

tecido glandular irradiado, sendo que a hipofunção salivar permanente ocorre após 3.500 cGy.^{2,22}

Funegard et al (1994)²¹ estudaram a composição da saliva durante e após a radioterapia em 16 pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Durante todo o tratamento o volume decresceu 40%. Após 18 meses a média de volume alcançou 72% do observado inicialmente. As concentrações totais de proteína, peroxidase salivar e IgA mostraram pequenos crescimentos e persistiram elevadas decorridos 6 meses do fim do tratamento.^{20,21}

A xerostomia é a grande responsável pelas cáries dentais rampantes denominadas de cárie de radiação.^{24,27} As cáries e a diminuição do fluxo salivar causam alteração na mastigação, na deglutição e na função gustatória levando a perda do apetite e propiciam uma experiência desagradável e incomoda piorando a qualidade de vida dos pacientes.^{28,29,30}

A prevalência de xerostomia na população geral tem sido relatada entre 22% e 26%. Porém, a prevalência da xerostomia em pacientes tratados com radioterapia é superior a 50%.^{13,17,18}

Os substitutos salivares podem ser fabricados com várias substâncias, dentre elas a carboximetilcelulose,³⁵ a mucina,^{36, 37} o sorbitol³⁸ e o poliglicerilmetacrilato.³⁹

Um extrato seco gelado e homogeneizado de glândulas salivares bovinas e uma solução protéica baseada em mucina extraída de glândulas submaxilares também de bovinos parecem diminuir o sintoma de boca seca, contudo durante tempo limitado.⁴⁰

O leite, a manteiga e a saliva do próprio paciente colhida antes do tratamento radioterápico, esterilizada e acondicionada na forma de pó foram outros artifícios tentados, mas com pouca aceitação da comunidade científica.^{41,42,43}

A pilocarpina tem sido preconizada e os relatos na literatura a apresentam como boa opção terapêutica para a xerostomia.^{44,45}

As gomas de mascar foram referidas como eficazes para o tratamento da hipofunção salivar, associadas ou não a drogas efetivas no aumento da salivação.^{46,47}

A acupuntura apresenta resultados satisfatórios em relação ao aumento nos índices de fluxo salivar durante e após o tratamento, provavelmente a resposta ao

tratamento ocorreu por mecanismos reflexos indutores de excitação parassimpática e metabolismo aumentado nas células acinares, mioepiteliais e ductais.^{48,49}

Novas modalidades terapêuticas, em estudos, são promissoras para a manutenção ou aumento do fluxo salivar como o transplante de células acinares parotídeas alogênicas, já realizado em ratos e as técnicas de transferência gênica mediadas por vírus, que melhoram a capacidade de transporte de água dos tecidos salivares remanescentes após irradiação.^{50,51}

Dentre os agentes citoprotetores capazes de proteger os tecidos contra os danos provocados pela quimioterapia ou radioterapia, a amifostina foi capaz de reduzir a toxicidade induzida pela radiação em estudos clínicos. A amifostina é capaz de reduzir a incidência de xerostomia, pois ela impede a morte celular e as mutações induzidas pela irradiação tecidual.^{52,53,54}

A transferência de uma das glândulas submandibulares para o espaço submentoniano, antes do tratamento radioterápico, é uma nova técnica no sentido de prevenir a xerostomia radioinduzida.^{55,56}

O emprego do laser de InGaAip com comprimento de onda de 685 nm como forma de prevenção da hipofunção salivar e da mucosite oral induzidas pela radioterapia manteve o volume salivar dos pacientes estudados durante e após o tratamento actínico.⁵⁷

Com o objetivo de proteger a mucosa bucal de pacientes irradiados, a associação de lauril-dietileno-glicol-éter-sulfato de sódio com hidróxido de cálcio foi pesquisada em cinco pacientes irradiados. O estudo não evidenciou a presença de cáries dentárias durante o uso da associação do medicamento, observando um aumento significativo do índice de fluxo salivar em todos os pacientes estudados.^{58,59}

Protocolos utilizados em Centros de tratamento Oncológico há várias décadas empregando a associação de água filtrada e glicerina tem se mostrado eficiente quanto ao controle do desconforto causado pela xerostomia. Apesar desse tratamento não ter função no fluxo salivar, a tensão superficial deixada pela glicerina, propicia um alívio pelos pacientes.

A xerostomia é uma condição desconfortável e que aflige a maioria dos pacientes que receberam tratamento radioterápico, motivando tal estudo.

DISCUSSÃO

A xerostomia é uma seqüela permanente que advem do tratamento radioterápico na região da cabeça e pescoço e afeta a vida dos pacientes. A queda do índice de fluxo salivar causa sintomas significativos e piora da qualidade de vida nos pacientes irradiados.⁶⁷

A maioria dos pacientes apresentam grande variação dos índices de fluxo salivar antes do tratamento radioterápico.^{63,64} Desde os primeiros trabalhos científicos relacionando a xerostomia como efeito indesejável da radioterapia, até as publicações mais recentes, pouca evolução foi obtida quanto ao tratamento da hipofunção salivar.^{60,61}

Trabalhos sobre a viscosidade da saliva são controversos, onde uns relatam que a saliva não apresenta alteração⁶⁷ outros referem que a alteração da viscosidade decorre do fato de que as glândulas salivares menores sofrem menos os efeitos da radiação.⁶²

Como demonstra a literatura, inúmeros fatores podem alterar o índice de fluxo salivar individual estimulado ou não estimulado, entretanto é muito difícil se determinar o índice e o melhor método de avaliação da eficácia de um determinado tipo de tratamento para a xerostomia.⁶⁷

Apesar da maioria dos achados da literatura contemplar os efeitos adversos oriundos da radioterapia, como a queda acentuada e permanente do índice de fluxo salivar^{3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13}, ao final do tratamento radioterápico exclusivo, Marinho (1999)⁶⁵ Correia (2001)⁶⁶ e Correia (2006)⁶⁷ não observaram tal comportamento quando da utilização do HcT20.

Dentre os métodos descritos como forma de evitar a xerostomia pós-radioterapia, a transferência glandular pode apresentar resultados promissores, porém, deve-se considerar o local do tumor primário, é um ato cirúrgico e só deverá apresentar resultado se o campo de irradiação não englobar a região mentoniana.

O avanço tecnológico dos aparelhos de radioterapia, notadamente aqueles equipados com intensidade modulada, apresentam resultados satisfatórios, pois evitam a superexposição das glândulas salivares, à medida que a dose de radiação

é mais bem distribuída poupando os tecidos adjacentes ao tumor. Infelizmente não são todos os centros de tratamento oncológico que possuem os equipamentos necessários que permitam tal técnica.⁶⁷

A utilização do laser como terapia para tratamento da xerostomia parece não ter resultados satisfatórios como no caso da mucosite.⁶⁷

O efeito secundário da pilocarpina é considerado como um bom estimulante da salivação.^{67,68} Entretanto, parece que essa função é significativa nas glândulas salivares não irradiadas, pois a glândula perde sua função após a radiação, além dos indesejáveis efeitos colaterais.

O carbacol, a piridostigmina, a bromexina, o anetole-tritione, o betanecol, a neostigmina, a guaifenesina, o iodeto de potássio, o ácido nicotínico, o ácido málico, a vitamina A, o carbacol, a clonidina, a noradrenalina e a ciclotidina são outras drogas utilizadas para o alívio transitório da xerostomia.^{69,70} Entretanto, apresentam poucos benefícios, efeitos colaterais freqüentes e não demonstram consenso entre os pesquisadores consultados. A ciclotidina não foi ainda avaliada em seres humanos.

A acupuntura apresentou resultados promissores na prevenção e no tratamento da xerostomia, entretanto a afirmação de que a ação da estimulação parassimpática contribuindo para o aumento do metabolismo celular não deve ser o causador do aumento salivar, visto que a glândula perde sua função após a irradiação.

Embora tenha muitos casos relatados com o tratamento da amifostina como protetor da função salivar, a experiência do COB mostra o contrário, onde os pacientes reclamaram tanto da forma de administração por venóclise quanto pelo efeito secundário de mal-estar, tendo inclusive, pacientes solicitando a suspensão do tratamento. Outro fator que a torna proibitiva é seu custo.

As drogas de ação sistêmica pesquisadas não são inócuas, apresentando a inconveniência de agirem em diversos segmentos orgânicos causando efeitos indesejáveis, em vários graus de intensidade. Por este motivo, vários estudos foram realizados com medicamentos de ação estimulante local na cavidade oral.

As gomas de mascar, embora referida em alguns momentos na literatura, não se mostram eficazes na manutenção do fluxo salivar não estimulado por conta da castração glandular provocada pela radioterapia.

As salivas artificiais foram desenvolvidas e aplicadas na cavidade bucal, necessitando uso freqüente devido a seu efeito pouco duradouro. Tais características, aliadas à necessidade de carregar o líquido, já comprometem a aceitação destes medicamentos pelos pacientes portadores de xerostomia e/ou hipofunção salivar, além do seu custo. Os substitutos salivares encontram muita resistência por parte dos pacientes, além de não demonstrarem efeito satisfatório ou duradouro.

As técnicas de transplante de células acinares ainda denotam de mais estudos clínicos para serem analisadas quanto à sua efetividade no tratamento da xerostomia, bem como sua relação custo/benefício.

Estudo atual com o HcT20 parece ter demonstrado que possui algumas vantagens em relação aos outros estimulantes e substitutos salivares relatados na literatura. Os autores referem que sua posologia é aceitável, não produziu efeitos indesejáveis importantes locais ou sistêmicos, é de baixo custo, é bactericida, diminui a formação de placa bacteriana e ajuda a proteger contra a instalação de cáries rampantes induzidas pela irradiação.^{58,59}

Um tratamento utilizado há vários anos e ainda empregado em alguns Centros de tratamento oncológico é a associação de água filtrada e glicerina na proporção de 9:1 com aplicação tópica várias vezes ao dia, tem-se mostrado um método eficaz no controle da sensação de boca seca, não contribuindo para o aumento do fluxo salivar. Por outro lado, tem sido apresentadas observações referentes a origem da glicerina, um derivado de petróleo, que tem propriedade cancerígena. Quanto a essa hipótese, ela pode ser descartada pelos anos de uso dessa associação sem que houvesse um caso sobre possível desenvolvimento de tumor atribuído a essa modalidade terapêutica

CONCLUSÃO

Apesar de haver várias pesquisas envolvendo radioterapia e xerostomia, o tratamento desta seqüela é feito com o uso de aplicação tópica de água com glicerina, provavelmente por ser de fácil manipulação e aquisição com baixo custo, sendo utilizada para aliviar o sintoma decorrente da diminuição do fluxo salivar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Perotto, J. H. et al Prevalência da xerostomia relacionada á medicação nos pacientes atendidos na área de odontologia da UNIVILLE. RSBO. v.4, n.2, 2007-17

2-Correia, Christiano M. et al. Avaliação do fluxo salivar total não estimulado, após o emprego do lauril-dietileno-glicol-éter-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio em pacientes irradiados com carcinoma espinocelular da boca e orofaringe. Rev. Bras. Otorrinolaringol., Set 2001, São Paulo, vol.67, no.5, p.677-681.

3-Sreebny LM, Schwartz SS. Reference guide to drugs and dry mouth. Oral Surg. 1996;5(2):75-99.

4-Soares MSM, Passos IA, Maia RMF, Costa LJ, Veloso DJ. Fluxo salivar e consumo de medicamentos em diabéticos idosos. Arquivos em Odontologia. 2004 jan/mar;40(1):49-57.

5-Bottomley, W.K.; Ebersole, J.H. - Guidelines for dental care when patients receive radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 22(2):252-6; 1966.

6-Brown, L.R. et al. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J. Dent. Res.*, 54(4):740-9; 1975.

7-Coleman III, J.J. Management of radiation-induced soft tissue injury to the head and neck. *J. Dent. Res.*, 20(3):491-505; 1993.

8-Davies, A.N.; Singer, J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *J. Laryngol. Otol.*, 108:663-5; 1994.

9-Dreizen, S. et al. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer*, 38(7):273-8; 1976.

10-Beumer, J.; Curtis, T.; Harrison, R.E. - Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 1. *Head Neck Surg.*, 1(4):301-12; 1979.

11-Fisher, J.C. - Introduction to radiation injury. *Clin. Plast. Surg.*, 20(3):431-3; 1993.

12-Fletcher, G.H. - Textbook of radiotherapy. 3.ed. Philadelphia: Lea Febieger; 1980.

13-Davies A. N.; Broadley K. Xerostomia in Patients with Advanced Cancer. J. of Pain and Symptom Management, v.22, n.4, p.820-825, October 2001.

14-Kashima, H.K.; Kirkham, W.R.; Andrews, J.R. - Postirradiation sialadenitis. A study of the clinical features, histopathologic changes and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands. Am. J. Roentgenol., 94(2):271-91; 1965.

15-Billings RJ, Proskin HM, Moss ME. Xerostomia and associated factors in a community-dwelling adult population. Community Dent Oral Epidemiol.;24:312–316,1996.

16-Nederfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population—relation to age, sex and pharmacotherapy. Community Dent Oral Epidemiol ;25: 211–216,1997

.

17-Conill C, Verger E, Henriquez I, et al. Symptom prevalence in the last week of life. J Pain Symptom Manage ,14:328–331,1997.

18-Davies AN. The management of xerostomia: a review. Eur J Cancer Care ;6:209–214,1997.

19-Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. Arch Intern Med ;148:1586–1591,1998.

20-Pontes C.B.; Polizello A. C. M.; Spadaro A. C. C. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapyBraz. Oral Res. v.18,n.1,p 69-74,2004.

21-Funegard U, Franzen L, Ericson T, Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;30B:230-3.

22-Senahayake, F.; Piggott, K.; Hamilton-Miller, J.M.T. - A Pilot Study of Salix SST (Saliva-stimulating Lozenges) in post-irradiations Xerostomia. Curr Med Res and Opin, 14(3):155-9; 1998.

23-Schuller, D.E et al. - Treatment of radiation side effects with oral pilocarpine. J. Surg. Oncol., 42:272-6; 1989.

24-Brown, et al. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. J. Dent. Res. 1975.; 54 (4) : 740-749.

25-Weckx, L.L.M.; Rodrigues, E. - Hipossalivação. Rev. Bras. Med., 47(7):283-8; 1990.

26-Wescott, W.B. et al. Alterations in whole saliva flow rate induced by fractioned radiotherapy. Am. J. Roentgenol., 130:145-9; 1978.

27-Valdez, IH., Radiation induced salivary dysfunction :Clinical course of significance, Spec Care Dent. 1991; 1: 252- 55.

28-Parise Junior O. Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos. 1º ed., Editora Sarvier , São Paulo, 2000.

29-Connor, NP et al. Impact of conventional radiotherapy on health-related quality of life and critical functions of the head and neck. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2006; 65(4): 1051-62.

30-Al-nawas B, Al-nawas K, Kunkel M, Grotz KA. Quantifying Radioxerostomia: Salivary Flow Rate, Examiner's Score, and Quality of Life Questionnaire. Strahlenther Onkol. 2006; 182 (6) :336-341.

31-Kowalski, LP et al. Manual de condutas em cirurgia de cabeça e pescoço. 1º ed., Livraria e Editora Marina, São Paulo, 2003, 85p.

32-Niedermeir W, Matthaeus C, Meyer C, et al. Radiation – induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86: 541-549.

33-Koukourakis MI, Danielidis V. Preventing radiation induced xerostoma. Cancer Treat Ver 2005; 21(7): 546-54.

34-Blanco AL et al. Dose- volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62 (4): 1055-69.

35-Wiesendfeld D, Stewart AM, Mason DK, A critical assessment of oral lubricants in patients with xerostomia. Br. Dent. J. 1983;155:155-9

36-Vissink A et al., A clinical comparison between commercially available mucin and CMC-containing saliva substitutes. Int. J. Oral Surg. 1983;12:232-8.

37-Sweeney MP et al., Clinical trial of a mucin containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients. Palliat. Med. 1997;11(3):225-32.

38-Matzker J, Schreiber J, Synthetischer speichel zur therapie der hyposialan, insbesondere bei der radiogen sialadenitis. Z. Laryngol. Rhinol. 1972;51:422-8.

39-Regelink G et al., Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reduce oral complaints of patients suffering from irradiation- induced xerostomia. Quintessence Int 1998;29(6): 383-8.

40-Escalona LA et al., Preparación de una solución proteica de mucina para ser utilizada en pacientes con xerostomia. Acta Odontol. Venez. 1989;27(2/3), 55-9.

41-Bowen WH et al., Influence of milk, lactose-reduced milk, and lactose on caries in desalivated rats. Caries Res. 1991;25:p.283-6.

42-Kusler DL, Rambur BA, Treatment for radiation-induced xerostomia: an innovative remedy. Cancer Nursing 1992;15(3):191-5

43-Sreeby LM et al., The preparation of an autologous saliva for use with patients undergoing therapeutic radiation for head and neck cancer. J. Oral Maxillofac. Surg. 1995;53:131-9

44-Lockhart, PB et al., Pilot study of controlled-release pilocarpine in normal subjects. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1996;82:517-24.

45-Haddad P, Karimi M, A randomized, double blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. RadiotherOncol 2002;64(1):29-32.

46-Jenkins GN, Edgar WM, The effect of daily gum-chewing on salivary flow rates in man. J. Dent. Res. 1989;68(5); 786-90.

47-Odusola F, Chewing gum as aid in treatment of hyposalivation. New York Statd Dent. J. 1991, April:28-31.

48-Blom M et al., Acupuncture treatment of patients with radiation induced xerostomia. Eur. J. Cancer 1996;32(3):p.182-90.

49-Braga FPF, Avaliação da acupuntura como método de tratamento preventivo e curativo da xerostomia decorrente da radioterapia. Tese de mestrado faculdade de odontologia universidade de são Paulo,2006,146p.

50-Krause GE et al., Transplantation of immortalized, nontumorigenic parotid acinar cells into the allogenic rat parotid gland and oral submucosa. P.S.E.B.M. 1996;212:160-4.

51-Simons RK, Baum BJ, Transferring genes to salivary gland. J. Dent. Educ 2001; 65(9):907-10.

52-Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y, Radioprotectants: current status and new directions. Oncology 2002;63 suppl2:2-10.

53-Vacha P et al, Randomized Phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection? Onkol 2003; 179(6), 385-9.

54-Sagowski C et al., Reducing late toxicity with amifostine in fractionated irradiation of the rat salivary glands. HNO 2002;50(9);822-8.

55-Jha N et al., Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space . Radiother Oncol 2003;66(3):283-9.

56-Seikaly H et al., Long term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130(8):956-61.

57-Lopes CO et al., Low level laser therapy in the prevention of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. Radiol bras 2006;39(2):131-6.

58-Rodor RC, Proteção da cavidade oral com HcT20 em pacientes irradiados. Brasília, 1988. 84p. Monografia para especialização-ABO.

59-Barbosa SV, Almeida D, HcT20 Uma solução irrigadora para canais radiculares humanos, Análise 'in vitro". Rev. Bras. Odont. 1987;44(5):21-8.

60-Koukourakis MI; Danielidis V, Preventing radiation induced xerostomia. Cancer treat Rev 2005;31(7):546-54.

61-Blanco AL et al., Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(4);1055-69.

62-Norberg LE, Lundqvist PG, Aspects of salivary gland radiosensitivity: effects of sialogogues and irradiation. Arch. Otorhinolaryngol. 1989;246:200-4.

63-Wotman S, Mandel ID, The salivary secretions in health and disease. In: Rankow RM, Polayes IM, Diseases of the salivary gland. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1976. P.32-53

64-Beumer J, Curtis T, Harrison RE, Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 1. Head and Neck Surg. 1979;1(4):301-12.

65-Marinho MAO, Avaliação do fluxo salivar total não estimulado, após o emprego do laurel-dietileno-glicol-eter sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio. São Paulo, 1999. 96p. Tese – Mestrado – Complexo Hospitalar Heliópolis.

66-Correia CM, Avaliação do fluxo salivar total não estimulado, após emprego do laurel-dietileno-glicol-eter sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio em pacientes irradiados com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Rev. Bras. Otorrinolaringol 2001; 67(5):677-681.

67-Correia CM, Avaliação do fluxo salivar total não estimulado durante e após radioterapia, com o uso do laurel-dietileno-glicol-éter-sulfato de sódio associado ao hidróxido de cálcio.2006.66f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba,2006.