



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

INFLUÊNCIA DOS TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA NA PRODUÇÃO E QUALIDADE DA SALIVA – REVISÃO SISTEMÁTICA

[The influence of chemotherapy and radiotherapy treatments on saliva production and quality – a Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Bettaïbi Myriam

Orientador:

Doutora Amélia Assunção

Julho 2024

**INFLUÊNCIA DOS TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA E
RADIOTERAPIA NA PRODUÇÃO E QUALIDADE DA SALIVA –
REVISÃO SISTEMÁTICA**

[The influence of chemotherapy and radiotherapy treatments on saliva production and quality – a Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Bettaïbi Myriam

Orientador:

Doutora Amélia Assunção

Julho 2024

Je dédie ce travail à mes chers parents, qui m'ont encouragé et soutenu sans relâche, et qui ont sacrifié tant de choses pour me permettre de réaliser ce rêve.

À mon père, celui qui, toute sa vie, travaille d'arrache-pied afin de nous offrir, à mon frère et à moi, tout ce que nous souhaitons, celui grâce à qui nous n'avons manqué de rien tout au long de notre vie. C'est aussi lui qui a su trouver les mots et m'a encouragée à faire mes études à l'étranger, chose que je n'aurais jamais pu entreprendre ou même imaginer seule. Mon père, à travers qui et grâce à qui tout est simple, celui qui a toujours su être présent, une épaule sur laquelle je me suis toujours reposée lors des embûches, celui qui sait te guider sur le droit chemin et qui te rappelle qu'Allah est le garant de toutes choses.

Sa phrase qui résonnera toujours dans ma tête lors des périodes difficiles : « Souffre aujourd'hui pour qu'Allah te facilite plus tard et t'accorde une vie entière de bonheur. »
Barak Allahu fik, Abati, le meilleur papa du monde, je t'aime d'un amour inestimable.

À ma mère, sans qui la vie n'aurait pas été si simple et si belle, ma mère qui, même de loin, veille sur moi et m'envoie tant d'amour, celle qui, sans un mot, sait ce que je ressens et sait quoi dire et quoi faire pour que j'aie mieux, celle qui ne dort pas avant que je lui envoie un message pour lui dire que je suis bien à la maison, même à 2000 km. Elle est tout ce que j'ai de plus cher au monde, mon soutien incommensurable, sans qui j'aurais abandonné depuis si longtemps. Elle est la main qui me relève et qui me guide vers le droit chemin tout au long de ma vie, celle qui me permet de prendre les bonnes décisions tout en me rappelant de placer ma confiance en Allah. Merci pour tout, tu es la meilleure maman du monde. Allah iberek lek Omati, ma meilleure amie, mon plus belle exemple. Je t'aime de tout mon être.

AGRADECIMENTOS

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Comment ne pas commencer par remercier Dieu, celui qui nous a donné la vie et la subsistance, qui a facilité notre chemin et surtout qui nous a donné la force d'en arriver là. C'est lui qui a répondu à mes prières, qui a fait que je sois bien entouré et qui m'a permis de réaliser ce rêve. الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ.

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Amélia Assunção pela sua disponibilidade, eficácia, conselhos e gentileza ao longo deste trabalho. Muito obrigado por me ter acompanhado durante todo este percurso.

Gostaria de agradecer ao Sr. Pereira e ao Sr. Filipe pela sua gentileza, simpatia e ajuda ao longo deste percurso na UFP.

À mon frère Mohamed, celui qui a toujours su me faire garder le sourire, celui qui, à travers ses mots et ses blagues interminables, a été un véritable soutien tout au long de ma vie. Merci d'avoir su me faire rire même dans les moments les plus stressants, merci de m'avoir aidé à prendre du recul et à voir les choses sous un autre angle. Merci d'avoir été là pour moi. Tu n'es pas seulement un frère, tu es mon meilleur ami. Ma réussite est la tienne. Qu'Allah te facilite dans tout ce que tu entreprends et mette la baraka dans ta vie. Je t'aime.

À mes grands-parents, Ommi Heje, Baba Hej, Ommi Hadhom et Baba Ali, je remercie Dieu de vous avoir encore à mes côtés, de m'avoir permis de voir la joie dans vos yeux lorsque vous imaginiez m'appeler "Docteur". El Hamdoulillah, merci pour les principes et les valeurs que vous nous avez inculqués. Vous êtes ceux grâce à qui nous avons appris à aimer les choses simples de la vie. Je vous aime.

À mes oncles et tantes, qui en réalité sont aussi mes frères et sœurs : Nabil, Karim, Ayachi, Fathia, Karima et Latifa, merci pour vos mots, vos esprits vifs et vos remarques toujours pertinentes qui m'ont permis de retrouver un nouveau souffle et de repartir de plus belle. Merci pour les meilleurs fous rires, mais surtout merci pour votre soutien et votre amour inestimable. Qu'Allah vous préserve, je vous aime.

À mes tantes (Khalati) Radhia, Hesna, et Khariya, barak Allahu fikom pour votre soutien et vos douas. Même de loin, vous avez su m'envoyer tant d'amour et de soutien. Rabi berek lekom. Je vous aime.

À wled et bnet Khalati , merci pour tous ces moments riches d'amour et de simplicité. Je vous aime.

À ma tante Mouna, mon oncle Helmi, et leurs enfants Mohamed Amine, Safa, Ayoub, et mon petit Wassim, merci pour tout : votre soutien, votre amour, vos mots, votre répartie et sens de l'humour qui m'ont permis de relâcher la pression. Merci pour vos câlins qui m'ont ressourcée et comblée d'amour lorsque j'en avais besoin. Qu'Allah mette la baraka dans votre vie. Je vous aime tant.

À mes sœurs Nesrine et Mahbouba, chez qui je peux me ressourcer en amour et en sérénité. Merci pour tout. Je vous aime tellement

À tous mes petits cousins et cousines, merci de m'avoir accueillie dans vos petits bras, où j'ai pu me ressourcer et prendre tout l'amour dont j'avais besoin jusqu'au Portugal. Big Love

Une pensée à nos défunts: mon arrière-grand-père Mohamed Mabrouk, mon arrière-grand-mère Ommi Heje Heni, ma tante Mahbouba et mon oncle Mohamed. Qu'Allah vous fasse miséricorde.

À Rahma, ma sœur d'une autre mère. De la France jusqu'à Porto, tu m'as soutenue, et je ne te remercierai jamais assez pour cela. Mon âme sœur, « mon pied, ton pied, à la vie à la muerte ». Je t'aime.

À Amel, cette cousine qui est devenue ma sœur, merci pour ton soutien et tout l'amour que tu m'as donné. Je t'aime.

À ces filles que Dieu a mises sur ma route de Dublin à Porto, avec lesquelles j'ai tissé des liens indescriptibles. Ces personnes sans qui l'aventure n'aurait pas du tout été la même, celles avec qui j'ai pleuré, celles qui m'ont relevée, mais surtout celles avec qui j'ai tellement ri, cette famille sans laquelle je ne me vois pas vivre ma vie.

À Mimi2, la première qui est entrée dans ma vie, qui a remonté mon estime de soi, merci de m'avoir donné la force de survivre aux premiers moments à Dublin. À Fifi, ma coloc d'amour qui a su pousser notre curiosité au-delà des limites et qui a enrichi nos vies, merci pour tous tes conseils. À Salma, qui a apporté sa touche de folie, de rires et d'amour, celle qui a toujours su trouver les bons mots, merci pour ta générosité. À Rebecca, notre Soukali, la seule qui sait nous canaliser, merci pour ton amitié et ta beauté. À Mimi3, qui

a apporté sa touche de douceur et d'amour à ce magnifique groupe, merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et ton cœur pur.

À Clémentine, ma binôme, celle qui me soutient chaque jour, celle qui a su m'écouter et me conseiller quotidiennement. Celle qui a su faire ressortir le meilleur de moi pour que je devienne une très bonne dentiste. Merci pour ton amitié et ta considération. Merci pour tous ces fous rires jusqu'à se faire virer de clinique. Tu es une femme magnifique et tu deviendras une chirurgienne dentiste incroyable. Que Dieu te comble de bonheur, ma petite timontin.

À Ilianne, Morgane et Elisa, merci pour cette amitié, ces fous rires et ces moments de partage.

Merci à toutes d'avoir pris soin de moi, merci pour votre considération, votre générosité, vos conseils, votre soutien, votre amour et tout le bonheur que vous m'avez apporté. Dieu merci pour cette deuxième famille. Des mots ne suffiront jamais pour décrire ce lien et cet amour inestimable que je vous porte. Je vous aime.

À Luce, Pauline, Jayson, JF, Émile, à la salle 0.1 et à toutes ces personnes que Dieu a mises sur mon chemin et qui ont posé leurs pierre à cet édifice. Merci à tous pour avoir embelli les moments de stress avec les fous rires et pour les moments de partage.

A toute la Team clesi, malgré toutes les embuches, on est venus, on a vu et maintenant on peut dire que nous avons vaincu les gars ! Bravo à nous !

And last but not least, merci à moi-même. Cela semblait si loin, mais nous y sommes arrivés. Malgré toutes les épreuves, Dieu m'a facilité et j'ai réussi. À toutes ces heures de travail acharné, à toutes les nocturnes à la fac et a e-learning, à toutes ces larmes d'épuisement, mais aussi à tous ces fous rires et moments de partage. J'ai réussi ! El hamdoulillah, je suis fière de moi.

Et je clôture avec les versets 5 et 6 de la Sourate 94 Ash-Sharh, qui résument parfaitement tout ce parcours:

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا, إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

{ Car, en vérité, avec la difficulté, vient la facilité, En vérité, avec la difficulté, vient aussi la facilité.!.}

الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

RESUMO

Introdução: O cancro é um importante problema de saúde pública a nível mundial e é uma das principais causas de morte. O tratamento do cancro inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e imunoterapia. A escolha do protocolo de tratamento vai depender do tipo e estágio do cancro, bem como do perfil do doente. Estudos referidos na literatura sugerem que o tratamento do cancro utilizando radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia provoca alterações na composição e na função da saliva. **Objetivos:** Identificar as alterações na composição e função salivar durante a radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia e o tempo necessário de recuperação após a terapia, indicando também possíveis intervenções terapêuticas. **Metodologia:** Uma pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, SciELO e MeSH entre fevereiro 2024 e março 2024, aplicando palavras-chave estabelecidas. Foram incluídos artigos publicados entre 1990 e 2023, que cumprissem critérios de inclusão e exclusão definidos na metodologia, tendo os estudos sido selecionados de acordo com critérios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). **Resultados:** Foram identificados 2184 artigos. Da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 10 artigos que foram incluídos nesta revisão, 2 estudos transversais, 6 estudos de coorte e 2 estudos *interrupted time series*. Os estudos demonstraram consistentemente que a radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia afeta significativamente tanto a quantidade quanto a composição da saliva, impactando a qualidade de vida dos pacientes. **Conclusão:** Os tratamentos de radioterapia (isoladamente ou em conjunto com quimioterapia) afetam de maneira adversa a produção e qualidade da saliva, levando a uma redução na quantidade de saliva e alterações em sua composição química. Estes efeitos são dependentes da dose e do tempo desde a conclusão do tratamento. Apesar das limitações metodológicas e da heterogeneidade dos estudos, há uma evidência sólida de que esses tratamentos oncológicos prejudicam as glândulas salivares, necessitando de mais pesquisas para confirmar e ampliar estes achados.

Palavras-chave: Radiotherapy, Chemotherapy, Saliva, Salivary Composition.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a major public health problem worldwide and is one of the leading causes of death. Cancer treatment includes surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy and immunotherapy. The choice of treatment protocol will depend on the type and stage of cancer, as well as the patient's profile. Studies referenced in the literature suggest that cancer treatment using radiotherapy alone or in combination with chemotherapy causes changes in the composition and function of saliva. **Objective:** Identify the changes in saliva composition and function during radiotherapy alone or in combination with chemotherapy, and the time required for recovery after therapy, also indicating possible therapeutic interventions. **Methodology:** A bibliographic search was conducted in the PubMed, SciELO, and MeSH databases between February 2024 and March 2024, applying established keywords. Articles published between 1990 and 2023 were included, provided they met the inclusion and exclusion criteria defined in the methodology. The studies were selected according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) criteria. **Result:** A total of 2184 articles were identified. After applying the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were included in this review: 2 cross-sectional studies, 6 cohort studies, and 2 interrupted time series studies. The studies consistently demonstrated that radiotherapy, either alone or in combination with chemotherapy significantly affects both the quantity and composition of saliva, impacting the patients' quality of life. **Conclusion:** Radiotherapy treatments (alone or in combination with chemotherapy) adversely affect the production and quality of saliva, leading to a reduction in the quantity of saliva and changes in its chemical composition. These effects are dose-dependent and vary with the time since the completion of the treatment. Despite methodological limitations and the heterogeneity of the studies, there is solid evidence that these oncological treatments impair the salivary glands, necessitating further research to confirm and expand these findings.

Keywords: Radiotherapy, Chemotherapy, Saliva, Salivary Composition.

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. METODOLOGIA.....	7
2.1. Protocolo e estratégia de pesquisa	7
2.2. Critérios de elegibilidade	8
2.3. Seleção dos estudos e dados a apresentar	8
2.4. Identificação de viés	9
3. RESULTADOS.....	11
3.1. Resultados da pesquisa	11
3.2. Resultados da análise do risco de viés	14
3.3. Resultados retirados dos artigos selecionados	16
3.3.1. Rode et al. (2001).....	22
3.3.2. Vuotila et al. (2002).....	23
3.3.3. Pontes et al. (2004).....	24
3.3.4. Rubira et al. (2006).....	24
3.3.5. Almstahl et al. (2015).....	25
3.3.6. Müller et al. (2019).....	26
3.3.7. Winter et al. (2021).....	28
3.3.8. Almhojd et al. (2021)	28
3.3.9. Ventura et al. (2021).....	29
3.3.10. Chavan et al. (2023)	31
4. DISCUSSÃO.....	33
5. CONCLUSÃO.....	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA para a seleção dos artigos incluídos no estudo.	12
Figura 2. Distribuição da percentagem de estudos de cada tipo.....	13

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia PICO.....	7
Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos	8
Tabela 3. Distribuição do número de artigos por ano	13
Tabela 4. Análise do risco de viés para os estudos transversais analíticos de acordo com os critérios JBI.....	14
Tabela 5. Análise do risco de viés para os estudos de Coorte de acordo com os critérios JBI	15
Tabela 6. Características gerais dos estudos incluídos.	17

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

CoG	Grupo Controlo (do inglês <i>Control Group</i>)
Cryo-SEM	Microscopia Eletrónica de Varrimento com Criofixação (do inglês <i>Cryo- Scanning Electron Microscopy</i>)
ExG	Grupo Teste (do inglês <i>Examination Group</i>)
Gy	Gray – unidades de radiação
IgA	Imunoglobulina A
JBI	Instituto Joanna Briggs (do inglês <i>Joanna Briggs Institute</i>)
Min	Minuto
ml	Mililitro
ml/min	Mililitro por minuto
MMP	Metaloproteinases da Matriz (do inglês <i>Matrix Metalloproteinases</i>)
MUC	Mucina
pH	Potencial de Hidrogénio
PICO	População, Intervenção, Comparação e Resultado (do inglês <i>Population Intervention Comparison and Outcome</i>)
PRISMA	Itens Preferidos para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>)
Radio	Radioterapia
RTCT	Radioterapia e Quimioterapia (do inglês <i>Radiotherapy and Chemotherapy</i>)

1. INTRODUÇÃO

A saliva desempenha um papel crucial nas funções gastrointestinais superiores, o que inclui a lubrificação da mucosa orofaríngea e esofágica, bem como a percepção do sabor, formação e transferência de bolo alimentar, mastigação, deglutição e fala. (Pedersen et al., 2002 ; Amerongen & Veerman, 2002).

Sendo crucial para a manutenção da saúde oral e geral, a saliva é composta por mais de 99% de água, sendo um fluido altamente diluído. No entanto, a saliva total é composta por uma complexa mistura de líquidos provenientes das glândulas salivares maiores e menores, além do fluido crevicular gengival. Ela também contém restos de alimentos e bactérias presentes na cavidade oral. As glândulas salivares principais incluem as glândulas parótidas, que se encontram em frente aos primeiros molares superiores, bem como as glândulas submandibulares e sublinguais, localizadas na base da boca. Além disso, na faringe, no palato, na região jugal, na língua e no lábio inferior existem pequenas glândulas salivares que também contribuem para a produção de saliva (Edgar, 1990; Humphrey & Williamson, 2001). Há muito tempo, é reconhecido que a saliva contém vários elementos e sais, incluindo bicarbonato, fosfatos, cálcio, magnésio, sódio e potássio. A saliva também contém agentes imunológicos como imunoglobulinas salivares (IgA salivar), imunoglobulinas G e M, proteínas, enzimas, mucinas (principalmente MUC5B e MUC7) e produtos nitrogenados, como ureia e amoníaco. Estes componentes controlam a composição da microflora oral, interagindo com os microrganismos de várias formas. (Amerongen & Veerman, 2002).

O estudo de Humphrey & Williamson (2001), indica que esses componentes da saliva desempenham várias funções importantes e interdependentes:

- (1) As proteínas de alto peso molecular e mucinas limpam, agregam ou aderem aos microrganismos orais, o que ajuda no controlo da placa dentária e na lubrificação da boca.
- (2) Os processos de desmineralização e remineralização dos dentes são controlados por proteínas, cálcio e fosfato, que agem como fatores anti-solubilidade dos componentes dentários.
- (3) Algumas proteínas, enzimas e as imunoglobulinas presentes na saliva têm características antibacterianas.

- (4) A percepção do sabor depende da hipotonicidade da saliva, uma vez que a capacidade de degustar alimentos salgados e outros nutrientes é melhorada.
- (5) A saliva inicia a digestão dos amidos pela ação da amilase, uma enzima predominante na saliva parotídea, que inicia a decomposição do açúcar.
- (6) Bicarbonatos, fosfatos e ureia ajudam a manter o pH e a capacidade de tampão da saliva sob controle.

O pH normal da saliva situa-se geralmente entre 6,2 e 7,6. Para a saliva não estimulada, o pH situa-se entre 6 e 7, enquanto que para a saliva estimulada, pode variar entre 5,3 e 7,8 devido ao aumento da concentração de iões de bicarbonato durante a estimulação, indicando que a saliva é normalmente ligeiramente ácida a neutra. (Bellagambi et al., 2020)

A capacidade tampão da saliva é crucial para manter o pH salivar e a remineralização dentária. Depende principalmente da concentração de bicarbonato e está correlacionada com o caudal salivar. Uma redução do fluxo salivar tende a reduzir a capacidade tampão, aumentando assim o risco de patologias. (Palomares et al., 2024)

O fluxo normal de saliva para saliva não estimulada é superior a 0,1 ml/min. Para a saliva estimulada, o fluxo normal começa em 0,2 ml/min. Um fluxo inferior a 0,1 ml/min para saliva não estimulada é considerado hipofunção salivar. (Humphrey & Williamson, 2001). Como já foi referido, os tratamentos contra o cancro podem ter um impacto negativo, levando à hipofunção das glândulas salivares e, conseqüentemente, à hipossalivação. (Vissink et al., 2003; Sciubba et al., 2006; Jensen et al., 2019).

No tratamento diário dos pacientes, é crucial ter um conhecimento da composição normal da saliva, do fluxo salivar e das suas funções. Ao compreendermos melhor a composição complexa da saliva e as suas múltiplas funções, podemos apreciar devidamente o seu papel essencial na manutenção da saúde oral e geral. Alterações nas propriedades da saliva podem comprometer a saúde oral e sistémica, como acontece em certas patologias ou tratamentos associados (Humphrey & Williamson, 2001).

Aproximadamente uma em cada seis mortes são causadas por cancro (16,8%), o que faz desta doença um grande problema para a sociedade, a saúde pública e a economia no século XXI. Cerca de 20 milhões de novos casos de cancro e 9,7 milhões de óbitos foram registrados em 2022 (GLOCABAN 2022). Aproximadamente uma em cada cinco pessoas desenvolverá cancro ao longo da vida, de acordo com estimativas. O cancro impõe um

fardo socioeconómico considerável, não só devido ao número de vidas que ceifa, mas também devido ao seu impacto económico significativo (Bray et al., 2024). Nos últimos anos, grandes progressos foram realizados na compreensão das principais características do desenvolvimento e tratamento do cancro. No entanto, com a sua incidência crescente, a gestão clínica desta doença continua a ser um desafio no século XXI (Baskar et al., 2012).

O cancro é uma doença multigénica e multicelular que pode originar-se em todos os tipos de células e órgãos, com uma etiologia multifatorial. As células tumorais, comparativamente às células normais do corpo, apresentam uma maior capacidade de sobrevivência e proliferação, podendo proliferar indefinidamente. Assim, as etapas fundamentais no tratamento dos tumores são limitar a proliferação das células tumorais e induzir a sua morte, eliminando-as (Baskar et al., 2012 ; Hayes et al., 2020 ; Chen et al., 2022).

O tratamento do cancro deve ser selecionado tendo em conta o tipo e o estadió da doença, bem como as características individuais do doente, tais como a idade, as condições médicas associadas e as preferências pessoais, para otimizar os resultados clínicos e minimizar os efeitos secundários indesejáveis (Tranvag et al., 2018). De facto, cerca de metade dos pacientes com cancro desenvolve efeitos secundários orais agudos ou crónicos devido aos tratamentos (Carl W., 1993).

Os tratamentos tradicionais para o cancro são: (i) cirurgia para remover o tumor, que é particularmente eficaz quando o cancro é diagnosticado precocemente; (ii) quimioterapia, que utiliza agentes químicos para destruir as células cancerosas, podendo também afetar as células saudáveis em divisão rápida; (iii) radioterapia, que utiliza raios X para destruir as células tumorais, mas pode danificar as células saudáveis. Além destes três tipos, tem sido desenvolvida a imunoterapia, um tratamento do cancro que tenta aumentar ou restaurar as defesas do sistema imunitário do paciente contra as células cancerosas (Moses et al., 2003 ; Arruebo et al., 2011 ; Kaur et al., 2023). O tipo e estadió do cancro, bem como a condição geral do paciente, determinam os tratamentos e medicamentos específicos (Cortes et al., 2023).

A quimioterapia é um método de tratamento do cancro que utiliza um ou mais fármacos anticancerígenos ou "citotóxicos" (Mierzwa, 2010). A diminuição dos tumores, a eliminação das células cancerosas e a prevenção de metástases são os principais objetivos

da quimioterapia (Cortes et al., 2023). A quimioterapia funciona afetando o ciclo de vida das células, impedindo assim a divisão celular. Como as células cancerosas dividem-se rapidamente, o seu crescimento é interrompido, levando à destruição dessas células (Mierzwa, 2010).

Os efeitos colaterais da quimioterapia são diversos e podem afetar diferentes sistemas do organismo, incluindo o gastrointestinal, resultando em náuseas, vômitos e obstipação, além de ocasionalmente contribuir para o aumento de peso (Gupta et al. 2021). A mielossupressão, resultando em leucopenia, trombocitopenia ou anemia, tem sido a principal causa de efeitos secundários, tornando os pacientes mais sujeitos a infecções e problemas de sangramento (Jungk et al., 2016). Pode também ocorrer perda de cabelo e danos nos nervos, que resultam em dor, cansaço e fraqueza (Kong et al., 2018). A quimioterapia é administrada em ciclos nos ambientes clínicos, permitindo que o corpo se recupere entre as doses (Cortes et al., 2023).

Aproximadamente 50% de todos os pacientes com cancro recebem também tratamento por radioterapia em alguma altura do desenvolvimento da sua doença, o que evidencia a importância desse tratamento no combate ao cancro, correspondendo a cerca de 40% dos tratamentos que podem resultar em cura. A radiação é um agente físico que pode destruir as células cancerosas. A radiação ionizante cria iões (partículas eletricamente carregadas) libertando energia nas células dos tecidos por onde passa. Esta energia pode matar as células tumorais ou provocar alterações genéticas que resultam na morte dessas células (Baskar et al.,2012).

Durante o tratamento por radioterapia a exposição das células normais adjacentes ao cancro ou no caminho da radiação deve ser minimizada, pois a radioterapia pode também danificar as células normais. Em comparação com as células cancerosas, as células normais têm geralmente uma capacidade de autorreparação mais rápida tendo maior capacidade de recuperar os seu status funcional. As células cancerosas não são capazes de reparar os danos causados pelo tratamento de radiação com a mesma eficiência das células normais, levando à morte diferenciada destas células (Begg et al.,2011; Baskar et al.,2012).

Os efeitos secundários da radioterapia podem incluir danos na pele (dermatite induzida por radiação), inflamação da mucosa (mucosite), dor ao engolir (odinofagia), dificuldade em engolir (disfagia), alterações no paladar (disgeusia), rouquidão, falta de saliva

(xerostomia), dor orofacial, rádio osteonecrose, perda de cabelo, náuseas, vômitos, falta de nutrição e hidratação e perda de peso (Brook, 2021).

A hipofunção das glândulas salivares e a sensação de boca seca (xerostomia) são as consequências mais evidentes da radioterapia a longo prazo. O funcionamento oral, a manutenção da saúde oral e geral e a qualidade de vida são altamente afetados pela hipofunção das glândulas salivares. Esta hipofunção pode traduzir-se em xerostomia persistente, mucosa oral seca e frágil, dor e desconforto na mucosa oral e problemas na fala. O impacto negativo da hipossalivação induzida por radiação na qualidade de vida pode persistir ao longo da vida (Vissink et al., 2003; Sciubba et al., 2006; Jensen et al., 2019).

No tratamento do cancro, a radioterapia pode ser aplicada isoladamente ou em conjunto com outras terapias, como quimioterapia, para melhorar a eficácia e diminuir as possibilidades de recidiva (Cortes et al., 2023). A administração de quimioterapia e radioterapia juntas pode promover a morte das células tumorais por meio de ações complementares na maquinaria de replicação celular. No entanto, embora a combinação de ambos os tratamentos possa oferecer mais vantagens, pode também resultar numa toxicidade maior, agravando os efeitos de cada uma delas separadamente (Mierzwa, 2010). A radioterapia e a quimioterapia têm frequentemente efeitos colaterais graves, mesmo que os tratamentos contra o cancro sejam eficazes. A compreensão desses efeitos colaterais ajuda na gestão do tratamento e na qualidade de vida do paciente (Kong, et al. 2018).

O objetivo desta revisão sistemática consistiu em analisar a literatura recente relativa a alterações na composição e função salivar durante os tratamentos de cancro (radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia) e ao tempo necessário de recuperação após a terapia, indicando também possíveis intervenções terapêuticas na área da medicina dentária.

2. METODOLOGIA

2.1. Protocolo e estratégia de pesquisa

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados, foi realizada uma revisão sistemática através da metodologia representada pelo diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*) para a seleção de artigos a incluir neste trabalho.

Para a formulação da questão clínica à qual este trabalho pretende responder, foram considerados os critérios PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*) (cf. Tabela 1)

Tabela 1

Estratégia PICO

Parâmetro	Avaliação
P (População)	Pacientes com doença oncológica e indivíduos sem patologia
I (Intervenção)	Tratamento dos pacientes oncológicos por radioterapia isolada ou em conjunto com quimioterapia
C (Comparação)	Comparar a produção/função salivar de doentes sujeitos a radioterapia ou ambas radio e quimioterapia em relação à população não tratada
O (Resultados)	Avaliação dos efeitos dos tratamentos oncológicos na produção/função salivar e intervenções que podem ser sugeridas para melhorar os efeitos na saliva

Assim, esta revisão sistemática pretende responder às seguintes questões PICO:

- (i) “Quais os efeitos que a radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia podem induzir na produção/função salivar de doentes sujeitos a essas terapias em relação à população não tratada?”;
- (ii) “Que intervenções podem ser sugeridas em doentes sujeitos a radioterapia ou ambas radio e quimioterapia que resultem numa melhoria da produção/função salivar?”

Com o objetivo de responder às questões PICO apresentadas, foi realizada pesquisa de artigos científicos presentes nas bases de dados on-line, PubMed Central, SciELO e MeSH (entre o mês de Fevereiro 2024 e Março 2024), utilizando os campos título e abstract e com recurso às seguintes palavras-chave: “Radiotherapy”, “Chemotherapy”, “Saliva”, “Salivary Composition” associadas com o marcador booleano "AND" e "OR". Foram utilizados os seguintes filtros de pesquisa: artigos publicados entre 1990 e 2023, idioma em inglês, português e francês, disponíveis gratuitamente.

2.2. Critérios de elegibilidade

Os artigos encontrados na pesquisa foram sujeitos a critérios de inclusão e de exclusão. Estes critérios estão apresentados na tabela 2. Foram selecionados apenas artigos originais relatando ensaios clínicos, incluindo apenas a população adulta e estudos que incluam pacientes em tratamento oncológico com avaliação de parâmetros salivares.

Tabela 2

Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos clínicos originais	Ensaio em modelo animal
Ensaio em adultos	Ensaio em crianças
Estudos que incluam pacientes em tratamento oncológico com avaliação de parâmetros salivares	Estudos com pacientes em tratamento oncológico, mas sem avaliação da saliva
	Artigos de revisão sistemática e narrativa

2.3. Seleção dos estudos e dados a apresentar

A análise de cada artigo incluído nesta revisão foi realizada pela leitura do título, *abstract* e leitura integral do artigo por dois elementos. Dos artigos que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos apenas os que apresentaram informação relevante para a temática em estudo, após leitura do texto integral.

De cada artigo foram retirados os seguintes dados: o tipo de estudo, a dimensão da amostra, a idade e o género dos indivíduos, o tratamento recebido, o momento de avaliação, os critérios clínicos avaliados e os métodos utilizados para a análise estatística.

2.4. Identificação de viés

Foi realizada uma avaliação crítica da qualidade metodológica de quase todos os artigos incluídos, utilizando duas ferramentas elaboradas pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI): “*Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*” para os estudos transversais e “*Checklist for Cohort Studies*” para os estudos de coorte. As ferramentas são constituídas, respetivamente, por 8 e 11 parâmetros. Estes parâmetros levam os examinadores a percorrerem a totalidade dos artigos, com o objetivo de preencher cada um dos parâmetros com “Sim”, nos casos em que o artigo possua a totalidade da informação avaliação; “Não”, quando o artigo não possui quaisquer referências à informação em avaliação, “Duvidoso”, em casos nos quais a informação em avaliação está apenas mencionada de forma parcial e, por último, “Não aplicável”, quando o parâmetro não é passível de ser aplicado ao artigo em avaliação por determinantes metodológica.

Devido à falta de ferramentas, nenhuma avaliação crítica foi realizada para os dois estudos classificados como *interrupted time series* e nenhuma análise de viés foi realizada.

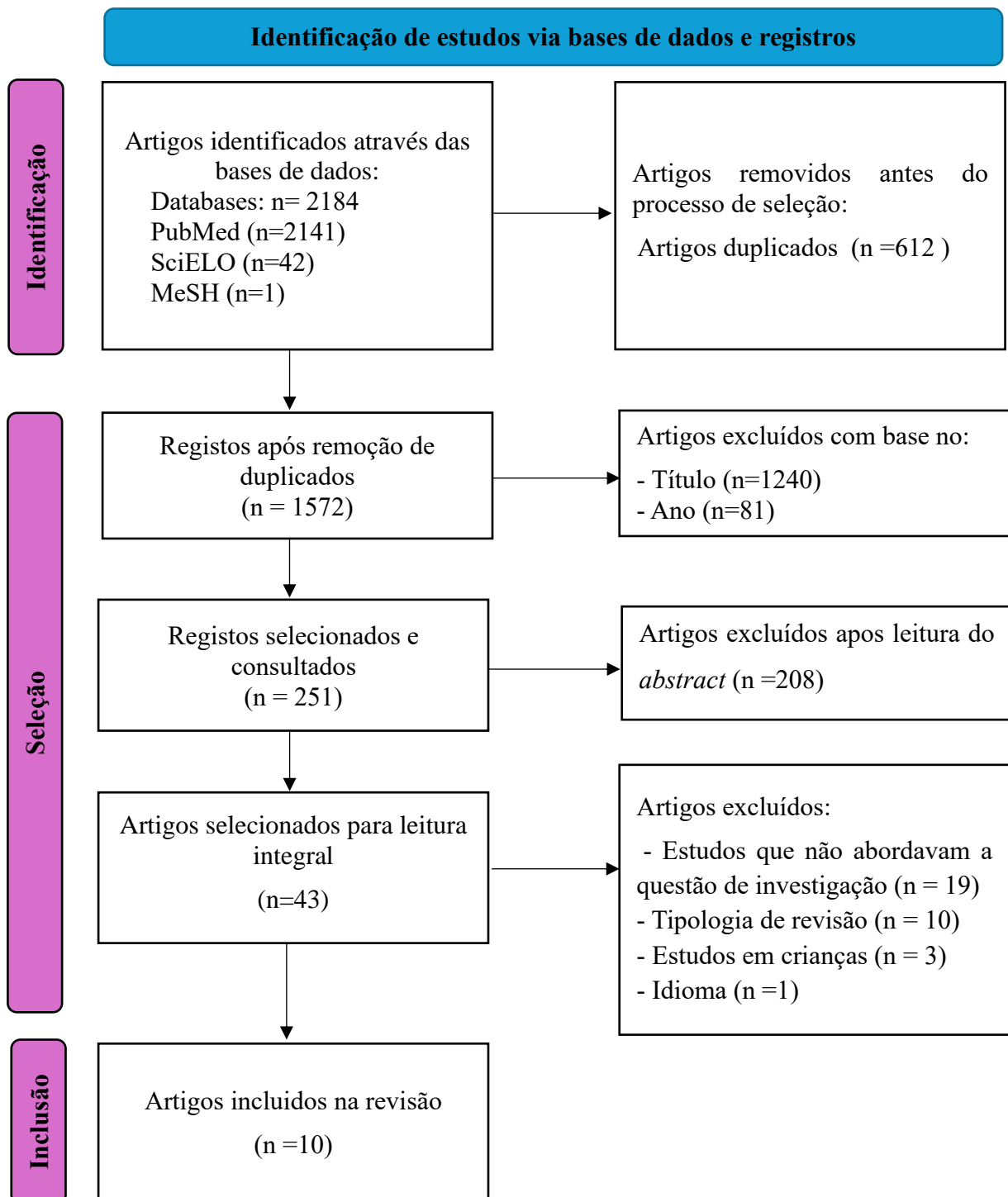
3. RESULTADOS

3.1. Resultados da pesquisa

Com a metodologia na secção anterior foram encontrados 2184 artigos, tendo sido eliminados por duplicação 612 artigos, restando assim 1572. Na fase de seleção, foram eliminados 1321 artigos por não apresentarem título relevante e não respeitarem o critério de inclusão relativo ao ano de publicação, sendo sido selecionados nesta fase apenas 251 artigos com relevância. Após a leitura do *abstract* foram eliminados 208 artigos, resultando em 43 artigos que foram analisados na íntegra. Após a leitura integral de cada artigo foram selecionados 10 artigos que compreendiam os critérios de inclusão e exclusão definidos. Este processo de seleção de artigos encontra-se representado no diagrama PRISMA apresentado na Figura 1 a seguir.

Figura 1

Fluxograma baseado no modelo PRISMA para a seleção dos artigos incluídos no estudo.



O número de artigos identificados e incluídos no estudo, distribuídos por ano de publicação é apresentado abaixo na tabela 3. A distribuição dos diferentes tipos de estudos incluídos na revisão é ilustrada na Figura 2 sob a forma dum diagrama circular. Esta figura mostra que a maioria dos estudos incluídos na revisão são estudos de coorte, representando 60% do total (6 em 10). Em conjunto, a tabela e a figura fornecem uma visão clara da distribuição temporal e do tipo metodológico dos estudos analisados nesta revisão, destacando uma preponderância dos estudos de coorte e uma publicação mais concentrada nos últimos anos.

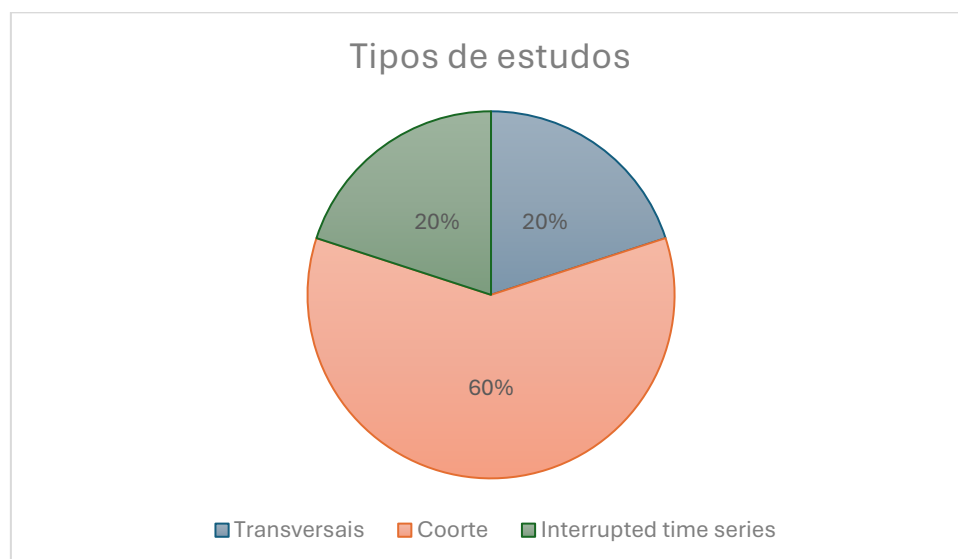
Tabela 3

Distribuição do numero de artigos por ano

Ano	Numero de artigos
2001	1
2002	1
2004	1
2006	1
2015	1
2019	1
2021	3
2023	1

Figura 2

Distribuição da percentagem de estudos de cada tipo



3.2. Resultados da análise do risco de viés

O resultado da análise do risco de viés (processo descrito na secção anterior), encontra-se apresentado nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4

Análise do risco de viés para os estudos transversais analíticos de acordo com os critérios JBI

	Rubira et al. (2006)	Winter et al. (2021)
1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	Sim	Sim
2. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhe?	Sim	Sim
3. A exposição foi medida de forma válida e fiável?	Sim	Sim
4. Foram utilizados objetivos, critérios standard para a medida da condição?	Sim	Sim
5. Foram identificados fatores de confusão?	Sim	Duvidoso
6. Foram indicadas estratégias para fazer face a fatores de confusão?	Duvidoso	Duvidoso
7. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?	Sim	Sim
8. Foi utilizada uma análise estatística adequada?	Sim	Sim

Tabela 5

Análise do risco de viés para os estudos de Coorte de acordo com os critérios JBI

	Rode et al. (2001)	Pontes et al. (2004)	Almstahl et al. (2015)	Müller et al. (2019)	Ventura et al. (2021)	Chavan et al. (2023)
1. Os dois grupos eram semelhantes e foram recrutados na mesma população?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para afetar as pessoas aos grupos expostos e não expostos?	sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3. A exposição foi medida de forma válida e fiável?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Foram identificados fatores de confusão?	Duvidoso	Duvidoso	Duvidoso	Duvidoso	Sim	Duvidoso
5. Foram indicadas estratégias para resolver os fatores de confusão?	Não	Não	Duvidoso	Não	Sim	Não
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	sim	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim
7. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8. O tempo de acompanhamento foi comunicado e suficiente para que os resultados se verificassem?	Sim	Duvidoso	Sim	Sim	Sim	Sim
9. O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as razões para a perda do acompanhamento foram descritas e exploradas?	Não	Não	Sim	Duvidoso	Não	Não
10. Foram utilizadas estratégias para fazer face a um acompanhamento incompleto?	Não	Não	Não	Não	Não aplicável	Não
11. Foi utilizada uma análise estatística adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Todas estas respostas às questões da *checklists* JBI permitem determinar o grau de fiabilidade de cada estudo: O estudo transversal de Rubira et al. (2006) cumpre 7 critérios dos 8, conferindo-lhe uma fiabilidade de 87,5%. O estudo de Winter et al. (2021) demonstra fiabilidade de 75%, cumprindo 6 dos 8 critérios.

No que diz respeito aos estudos de coorte, os estudos de Almstahl et al. (2015) e Ventura et al. (2021) são os mais fiáveis, com uma percentagem de fiabilidade de 72,7% (8 de 11

critérios). Os estudos de Rode et al. (2001), Müller et al. (2019) e Chavan et al. (2023) apresentam uma fiabilidade de 63,6% (7 de 11 critérios). O trabalho de Pontes et al. (2004) tem a percentagem de fiabilidade mais baixa, pois não preenche 5 dos 11 critérios da *checklist* JBI, o que lhe confere apenas 54,5% de fiabilidade.

3.3. Resultados retirados dos artigos selecionados

Os dados retirados após leitura e análise integral dos artigos selecionados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

Características gerais dos estudos incluídos.

Estudos (Autor, Ano)	Tipo de estudo	Dimensão da amostra	Idade e gênero dos indivíduos	Tratamento	Momento de avaliação	Crítérios clínicos avaliados e métodos utilizado	Resultados	Análise Estatística
E1 Rode et al. (2001)	Estudo de coorte	N=69, todos a receber RT Grupo A: pilocarpina durante RT (n=9) Grupo B: biperideno durante tratamento e pilocarpina até 6 semanas após (n=30) Grupo C: sem os fármacos designados nos outros grupos (n=30)	Mulheres = 9 Homens = 60 Idade: entre 32 e 72 anos (média 62 anos)	RT 30 Gy	Análise: - Antes do tratamento - Após 30Gy de radiação - No final do RT completo - Após 3 meses do RT - Após 6 meses - Após 12 meses	Foi medido a quantidade de saliva, o pH utilizando papel indicador, as concentrações de cálcio salivar utilizando o método do complexo de ftalato de orto-cresol e as concentrações de fosfato e bicarbonato salivares utilizando electrodos selectivos de iões	Um ano após o tratamento, a quantidade de saliva secretada foi de 16% da média antes da irradiação. O valor médio do pH em todos os três grupos de pacientes diminuiu durante a radioterapia e aumentou depois da radioterapia. No grupo de pacientes que receberam biperideno durante a radioterapia (grupo B), a secreção de saliva foi menos afetada e o pH desceu menos do que no grupo C. A concentração de cálcio salivar em cada grupo aumentou durante e após a irradiação. A concentração de bicarbonato também aumentou ligeiramente, mas voltou a diminuir após a conclusão da radioterapia. Todos os três grupos tiveram concentrações de fosfato diminuídas durante a radioterapia; no entanto no grupo B, após três meses, as concentrações voltaram a aumentar.	Teste t de Student
E2 Vuotila et al. (2002)	<i>Interrupted time series</i>	N= 39	Mulheres = 13 Homens = 26 Idade: entre 21 e 83 anos (média 54 anos)	RT máximo 66 Gy	Análise: - Antes do tratamento - Semanalmente durante a RT - Após 3 meses do RT - Após 6 meses	Em cada amostra, foram avaliados o débito salivar e a capacidade de tampão da saliva (teste colorimétrico de tira DentobuffA). O pH da saliva foi medido usando um potenciómetro. A imunofluorometria (IFMA) e a zimografia foram usadas para medir a atividade das MMP-8 e MMP-9.	Durante a primeira metade da radioterapia, os níveis de lactobacilos aumentaram significativamente. Por outro lado, o fluxo salivar, a capacidade tampão e o pH diminuíram. O baixo pH da saliva foi associado à MMP-9 salivar ativada endogenamente. Neste estudo, não	Coefficiente de correlação de Spearman e teste c2 de Pearson

Influência dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia na produção da saliva – Revisão sistemática

					- Após 12 meses		houve relação entre a presença de lesões da mucosa oral induzidas pela radiação e as MMP-8 ou MMP-9 salivares. O pH, por outro lado, pode afetar a ativação da MMP-9.	Teste de Wilcoxon de postos assinados
E3 Pontes et al. (2004)	Estudo de coorte	N=42 Group I (doentes com cancro) (n=21) Group II (controlos) (n=21)	NM	RT 35 doses diárias (50 a 70 cGy)	Antes e após RT (a partir do final dos tratamentos)	A capacidade tampão da saliva foi avaliada por um método colorimétrico. O teor de proteínas foi determinado pelo método de Bradford. A atividade da amilase salivar foi quantificada pelo método do ácido dinitrosalicílico. Por fim, procedeu-se à eletroforese das proteínas em géis de poliacrilamida com SDS.	A quantidade de proteínas não mudou de forma estatisticamente significativa com a irradiação, mas a atividade da α -amilase diminuiu consideravelmente. As bandas proteicas diferiram no perfil eletroforético. Os pacientes com xerostomia causada pela radioterapia apresentaram um aumento das lesões da mucosa após avaliação clínica.	Teste t de Student Teste U de Mann-Whitney.
E4 Rubira et al. (2006)	Estudo transversal	N=100	Mulheres = 24 Homens = 76 Idade média = 59,2 anos	RT Dose média total de 5,955 cGy.	Entre 1-72 meses (média 28 meses) após o término do tratamento.	Os métodos de recolha de dados incluíram uma anamnese detalhada, recolhendo dados demográficos e clínicos dos pacientes e uma avaliação física das sequelas bucais, através da medição do fluxo salivar após estimulação (sialometria), do pH salivar e de radiografia panorâmica. Para estimulação da sialometria, os doentes mastigaram um fragmento de tubo de látex cirúrgico ligado a um fio dentário durante 5 minutos. O pH salivar foi medido por um potenciómetro.	Boca seca, disfagia e disgeusia foram os sintomas relatados. O fluxo de saliva estimulado médio reduziu em 64% dos indivíduos. O pH médio da amostra foi de 6,97 (\pm 0,714). Posteriormente à radioterapia, ocorreu um ligeiro aumento do fluxo salivar, mas aumentou a prevalência de candidose atrófica. A presença de mucosite apresentou uma correlação com a intensidade da radiação. Embora este estudo tenha demonstrado uma melhoria posterior no fluxo salivar, a redução do fluxo salivar foi o principal efeito da radioterapia na região da cabeça e pescoço.	Teste t de Student
E5 Almstahl et al (2015)	Estudo de coorte	N=24 Doentes HNC (n=12)	Doentes HNC: Mulheres = 3 Homens = 9	RT 68 \pm 7 Gy	Doentes HNC: colheita após RT: 6–8 meses 1 ano 2 anos	Foram avaliadas as taxas de secreção de saliva estimulada (usando cera de parafina durante 15 minutos) e não	A quantidade de secreção salivar estimulada e não estimulada aumentou com o tempo passado após o tratamento no grupo RT, mas a	Teste de Newman-Keuls

Influência dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia na produção da saliva – Revisão sistemática

		Controlos (n=12)	Idade: 54 ± 8 anos (media 53 anos) Controlos: idade e sexo equivalentes		3anos Contolos: 1 colheita	estimulada, o pH da saliva e a capacidade de tampão. As amostras microbianas foram analisadas por técnicas de cultura.	quantidade de microrganismos que contribuem para a saúde oral diminuiu e a quantidade de microrganismos relacionados a problemas orais aumentou, quando comparado com o grupo controlo. Apesar de manterem uma higiene oral comparável, apenas 27% dos indivíduos, que apresentaram uma taxa de secreção salivar estimulada de 1,0 ml/min e uma capacidade de tamponamento de 6,0, conseguiram recuperar a flora oral saudável. Os resultados indicam que a recuperação de uma taxa de secreção salivar estimulada normal e de uma capacidade tampão adequada são essenciais para a restauração de uma flora oral associada à boa saúde oral.	ANOVA Teste t de Student
E6 Müller et al. (2019)	Estudo de coorte	N=30 CoG (n=19) ExG (n=11)	CoG Homens = 9 Mulheres =10 ExG Homens = 9 Mulheres = 2 Idade media: ExG = 63.2 anos CoG = 55.9 anos	IMRT	ExG : TI 1 = antes RT TI 2: 14 (±4) TI 3: 28 (±7) TI 4: 42 (±7) TI 5: 84 (±14) TI 6: 168 (±14) TI 7: 365 (±14) dias, durante e depois RT CoG= dois intervalos de tempo 42 (±7) dias.	O ph foi medido com um potenciômetro. As amostras de saliva foram analisadas microbiologicamente utilizando hibridação <i>in situ</i> (FISH) para detetar bactérias cariogénicas e periodontopatogénicas. A presença de <i>Candida</i> spp. em zaragoas colhidas da mucosa da língua foi avaliada por cultura em meios microbiológicos próprios. As bactérias alvo incluíram <i>Streptococos</i> , <i>Lactobacillus</i> e outros taxa relevantes para a cárie dentária e a periodontite.	A taxa de fluxo salivar e o pH não estimulado no grupo de exame foram significativamente reduzidos durante a radioterapia, em comparação com as medições realizadas antes do tratamento e com o grupo de controlo. Após a radioterapia, o número total de bactérias, <i>Streptococos</i> e <i>Lactobacillus</i> aumentou ligeiramente, retornando aos níveis iniciais após um ano. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de <i>Candida</i> . A diminuição do pH e do fluxo salivar, juntamente com o aumento do número de <i>Lactobacillus</i> acidúricos e acidogénicos, indicam um risco maior de cárie, tornando necessária a prevenção.	Teste de soma de postos de Wilcoxon Teste exato de Fisher Software estatístico R incluindo o pacote ggplot 2
E7 Winter et al.	Estudo transversal	N=48 UWS: (n=8)	UWS =25 a 50 anos (mediana 37,5 anos)	RT	Durante o tratamento com RT	Saliva foi colhida sem estimulação de doentes oncológicos sujeitos a radioterapia (UWSRT) e de	O estudo demonstrou que a rutura da rede de mucinas e as alterações da	Teste t de Student

Influência dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia na produção da saliva – Revisão sistemática

<p>(2021)</p>		<p>UWSRT: (n=40)</p>	<p>UWSRT= 21 a 79 anos (mediana 50 anos)</p>			<p>indivíduos saudáveis (UWS). O pH foi medido com um potenciômetro. A osmolaridade foi determinada por depressão do ponto de congelamento. A medida da condutividade elétrica foi realizada com um condutivímetro. A capacidade tampão foi avaliada por titulação ácida. A concentração total de proteínas e mucinas na saliva foi determinada utilizando um kit padrão de ensaio de proteínas Pierce BCA. As propriedades viscoelásticas e adesivas da saliva foram analisadas com um reômetro. A estrutura da rede de mucina foi examinada utilizando a técnica Cryo-SEM com o objetivo de observar as modificações estruturais causadas pela radioterapia.</p>	<p>secreção de água das glândulas salivares induzidas pela radiação alteraram o pH da saliva de neutro para ácido, aumentando a osmolaridade e alterando as propriedades viscoelásticas. Todas estas alterações resultaram na perda da função de barreira protetora. O ácido hialurônico (HA) a 0,25% foi selecionado como candidato a substituto da saliva em indivíduos com xerostomia, devido ao seu pH neutro, baixa osmolaridade e comportamento viscoelástico, mimetizando as propriedades da barreira de mucina salivar.</p>	
<p>E8 Almhojd et al. (2021)</p>	<p><i>Interrupted time series</i></p>	<p>N= 29</p>	<p>Mulheres = 9 Homens = 20 Idade = 59 ± 8 anos</p>	<p>RTCT</p>	<p>T1= Pré-tratamento T2 = 6 meses T3 = 1 ano T4 = 2 anos pós-tratamento</p>	<p>A quantidade total de proteínas encontradas na saliva foi determinada por meio do ensaio Pierce BCA. A imunoglobulina A (IgA) foi determinada através de ensaio ELISA. A quantidade de mucinas presentes foi avaliada por espectrometria de massa LC/MS e a sua quantificação por géis SDS-AgPAGE e coloração PAS</p>	<p>Aos seis meses após o tratamento, a quantidade total de proteínas aumentou significativamente em comparação com o período antes do tratamento. A concentração de IgA não mudou significativamente durante este período. A presença de MUC7 foi baixa ou indetectável na saliva de pacientes com cancro, enquanto os níveis de MUC5B permaneceram semelhantes aos de um controle saudável. Aos 2 anos após o tratamento, a diminuição na quantidade de IgA, combinada com uma redução na taxa de secreção salivar, indica uma redução na defesa oral, aumentando o risco de infecções orais.</p>	<p>ANOVA Teste de Tukey teste de comparações múltiplas Análise de regressão</p>

Influência dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia na produção da saliva – Revisão sistemática

<p>E9 Ventura et al. (2021)</p>	<p>Estudo de coorte</p>	<p>N= 18 Doentes HNC (n=9) Controlos (n=9)</p>	<p>Doentes HNC: Mulheres= 2 Homens= 7 Idade: 34-72-anos (mediana 53 anos) Controlos: idade e sexo semelhantes aos doentes</p>	<p>RT 187 cGy</p>	<p>Antes RT Durante RT (2–5 semanas depois) Depois RT (3–4 meses após final)</p>	<p>As proteínas salivares foram extraídas e analisadas por espectrometria de massa. As proteínas identificadas foram analisadas quanto à sua função biológica utilizando os plugins ClueGo do Cytoscape.</p>	<p>No grupo controlo e antes da RT foram identificadas diferenças significativas nos fluxos salivares antes e após estimulação. Esta diferença não ocorreu no grupo HNC, durante e após a RT. Nestas condições, as proteínas envolvidas na apoptose, atividade antibacteriana e resistência a ácidos apresentaram concentrações mais baixas.</p>	<p>Teste de Kolmogorov-Smirnov Teste de Bartlett Teste paramétrico t Teste não paramétrico de Mann-Whitney</p>
<p>E10 Chavan et al. (2023)</p>	<p>Estudo de Coorte</p>	<p>N=150</p>	<p>Mulheres = 17 Homens = 133 Idade > 18 anos</p>	<p>RTCT > 50 Gy</p>	<p>Análise: - Dia 0 antes da RTCT - 3 semanas após CTRT - 6 semanas após de RTCT</p>	<p>Para detetar a presença de microrganismos foram colhidas zaragatoas orais da mucosa bucal e processadas de acordo com o protocolo do laboratório de microbiologia. Os níveis de IgA salivar foram medidos por imunoturbidimetria num aparelho Siemens Dimension.</p>	<p>Após a RTCT os doentes aumentaram significativamente a incidência de infeções bacterianas (61%) em comparação com o período antes da RTCT. Os níveis de IgA salivar em pacientes com infeções bacterianas e fúngicas foram significativamente superiores aos níveis em doentes sem infeção, sugerindo que a IgA salivar pode ser considerada como um biomarcador de infeção nesses pacientes.</p>	<p>NM</p>

BCA, bicinchoninic acid ; CoG, *Control Group*; Cryo-SEM, *Crio-Scanning Electron Microscopy*; ELISA, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*; ExG, *Examination Group*; FISH, *Fluorescence In Situ Hybridization*; Gy, *Gray* – unidades de radiação; HA, ácido hialurónico; HNC, *Head and Neck Cancer*; IgA, *imunoglobulinas A* ; IMRT, *Intensity-Modulated Radiotherapy*; LC/MS, *Liquid Chromatography/Mass Spectrometry*; MMP, *Matrix Metalloproteinases*; MUC5B, mucina 5B; MUC7, mucina 7; NM, não mencionado; RT, radioterapia; RTCT, *Radiotherapy and Chemotherapy*; SDS-Page, *Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis*; UWS, *Unstimulated Whole Saliva* (indivíduos controlo); UWSRT, *Unstimulated Whole Saliva after Radiotherapy* (doentes oncológicos).

Os objetivos, resultados e conclusões de cada estudo, serão descritos na secção seguinte.

3.3.1. Rode et al. (2001)

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da pilocarpina (agente parassimpaticomiméticos) e do biperideno (agente parassimpaticolíticos) na salivação de pacientes irradiados por tumores malignos da região da cabeça e do pescoço. A hipótese deste estudo clínico prospetivo de coorte é que a inibição da função parassimpática durante a irradiação poderia proteger as células glandulares, reduzindo a atividade secretora e, por conseguinte, os danos causados pela radiação. Para tal, as 69 pessoas que participaram deste estudo foram divididas em três grupos: Grupo A incluiu doentes sob terapia com pilocarpina durante o tratamento com radioterapia (n = 9), Grupo B incluiu doentes sob tratamento com biperideno durante a radioterapia e com pilocarpina até 6 semanas depois (n = 30) e o Grupo C incluiu doentes não tratados com os fármacos anteriores, consistindo no grupo controlo (n = 30). As amostras de saliva não estimulada foram recolhidas durante um período de 10 minutos. As medições foram realizadas em vários momentos diferentes: no início do tratamento, com 30 Gy de radiação, após a radiação e aos 3, 6 e 12 meses após a terapia.

A radioterapia provocou uma redução significativa da quantidade de saliva em todos os grupos, que diminuiu para cerca de 2-10% da quantidade inicial 3 meses após a radioterapia. Um ano após a radioterapia, apenas o grupo B apresentou um aumento significativo da quantidade de saliva para 16% da quantidade inicial. Foi também detetada uma diminuição do pH durante a radioterapia. Um ano depois, o pH do grupo B era de 95% do valor inicial, indicando uma melhor recuperação em comparação com os outros grupos.

A composição da saliva foi modificada pela radioterapia: a concentração de cálcio salivar aumentou durante a irradiação para todos os grupos, até atingir 120% do valor inicial para o grupo B um ano após a radioterapia. Por outro lado, a concentração de fosfato diminuiu durante a irradiação tendo de seguida aumentado aos 3 meses no grupo B, atingindo 54% do valor inicial um ano após a radioterapia. Ocorreu um ligeiro aumento da concentração de bicarbonato durante a irradiação, seguido de uma diminuição após a radioterapia.

A inibição da secreção salivar durante a radioterapia e a sua estimulação após o tratamento resultaram numa melhor preservação da quantidade e da qualidade da saliva, em termos de pH e de concentrações de cálcio, fosfato e bicarbonato. O tratamento com biperideno durante a radioterapia e com pilocarpina após o tratamento tornou-se o método padrão para os

doentes irradiados para o cancro da cabeça e do pescoço. São necessários mais estudos em condições modificadas para confirmar estes resultados.

3.3.2. Vuotila et al. (2002)

Este estudo visou compreender como a radioterapia afeta a composição salivar, particularmente em termos de atividade das metaloproteinases da matriz (MMP-8 e MMP-9) e do pH salivar, tendo avaliado o impacto dessas mudanças na saúde bucal. Para tal, foram selecionados 39 pacientes com câncros da cabeça e do pescoço tratados com radioterapia. A maioria (18 pacientes) recebeu uma dose de radiação elevada (60-66 Gy), enquanto os restantes receberam uma dose mais baixa (40-56 Gy). Foram recolhidas amostras de saliva dos doentes após estimulação com pedaços de parafina durante 30 segundos evitando depois engolir durante um período de 5 minutos para recolher a saliva.

O fluxo salivar estimulado diminuiu significativamente durante a primeira metade da radioterapia e permaneceu baixo durante todo o período de acompanhamento. As medianas foram de 6 ml/5 min antes da terapia, 2,3 ml após 60 Gy e 2,5 ml um ano após a radioterapia. A mediana do pH salivar desceu de 8 antes do tratamento para 7 após 60 Gy. A capacidade tampão também diminuiu. Os níveis de *Lactobacillus* aumentaram durante o tratamento, enquanto os níveis de *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* permaneceram estáveis.

No início do tratamento, os níveis de MMP-8 aumentaram aos 20 Gy, depois diminuíram aos 30 e 40 Gy, aumentando de novo aos 50 Gy e depois diminuíram aos 60 Gy. Após os tratamentos os níveis aumentaram até aos 6 meses. Aos 20 Gy, os níveis totais de MMP-9 acompanharam o aumento de MMP-8, enquanto os níveis de MMP-9 ativa foram mais modestos. De acordo com os resultados do estudo o fluxo salivar diminuiu significativamente durante a primeira metade da radioterapia. Foi observada uma diminuição significativa do pH salivar e da capacidade de tamponamento durante a radioterapia. Foi observada uma correlação significativa ($p = 0,013$) entre o pH salivar baixo e a atividade endógena da MMP-9, sugerindo que a acidez da saliva pode desempenhar um papel fundamental na ativação desta enzima e contribuir potencialmente para os danos na mucosa oral. No entanto, não foi encontrada uma correlação significativa entre os danos induzidos pela radiação na mucosa oral e os níveis de MMP-8 ou MMP-9.

3.3.3. Pontes et al. (2004)

O objetivo deste estudo de coorte foi avaliar as propriedades bioquímicas da saliva (fluxo salivar, capacidade tampão, atividade da amilase, teor de proteínas totais e perfil eletroforético) em dois grupos de indivíduos (grupo I e grupo II, de 21 indivíduos cada), correlacionando as alterações observadas com a avaliação clínica dos mesmos. O grupo I foi constituído por pacientes oncológicos submetidos a irradiação de cabeça e pescoço, que levou ao desenvolvimento de xerostomia. O grupo II foi constituído por pacientes sem cancro, que serviram de controlo. É de assinalar que a idade, o sexo, a raça, a classe social ou os grupos sociais não foram tidos em conta na seleção dos participantes.

Para avaliar as propriedades bioquímicas da saliva, os investigadores recolheram a saliva depois de os doentes terem mastigado um pedaço de Parafilm™. No grupo I, a saliva foi recolhida antes e depois da radioterapia (a partir do final dos tratamentos).

Os sintomas foram avaliados de acordo com as queixas dos pacientes, e as informações foram registadas para estabelecer uma lista dos principais sintomas em pacientes submetidos a radioterapia na cabeça e pescoço, o que demonstrou que muitos sintomas foram relatados, principalmente perda de paladar (66%), sensação de boca seca, xerostomia (57% durante a noite e 52% durante o dia), dificuldade de deglutição (33%), dificuldade de comer (28%) e dificuldade de falar (23%).

Este estudo demonstrou uma redução significativa ($p < 0,01$) do fluxo salivar e da capacidade tampão após a radioterapia nos pacientes do grupo experimental. Também foi demonstrada uma redução significativa da atividade específica da enzima α -amilase em comparação com o valor antes dos tratamentos ($p < 0,01$) e também com os valores do grupo controlo ($p < 0,05$), indicando que a irradiação modifica a quantidade e a qualidade da saliva produzida.

Na eletroforese foram observadas diferenças de expressão de proteínas em determinadas regiões de massa molecular nas amostras de saliva dos doentes antes e depois da radioterapia e entre os grupos de doentes com e sem cancro.

3.3.4. Rubira et al. (2006)

Este estudo transversal examina as sequelas bucais em pacientes tratados com radioterapia para tumores de cabeça e pescoço. Estas sequelas, nomeadamente a xerostomia, a disfagia e

a disgeusia, afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento. O estudo foca-se na avaliação da prevalência e da gravidade destes efeitos indesejáveis e examina os fatores que os influenciam, como a dose de radiação e o tempo decorrido desde a radioterapia. Por isso, foi feita a análise das sequelas bucais em 100 pacientes tratados entre 1999 e 2003 no Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil. Esses pacientes, receberam uma dose média de radiação de 5,955cGy entre 1 e 72 meses antes da avaliação (média de 28 meses).

Os sintomas relatados pelos pacientes incluíram, secura da boca (68%), disfagia (38%) e disgeusia (30%). Além disso, 64% dos pacientes apresentaram um fluxo salivar após estimulação significativamente inferior a 0,7 ml/min e um pH salivar médio de 6,97.

Foram observadas diferenças significativas em função da dose de radiação e do tempo pós-radioterapia, influenciado a prevalência de condições como a mucosite e a candidose atrófica: O grupo com candidose apresentou um tempo pós-radioterapia maior do que o grupo sem candidose. A dose de radiação do grupo com mucosite foi maior do que a do grupo sem mucosite.

O estudo demonstrou uma melhoria ligeira mas significativa do fluxo salivar com o tempo decorrido após o tratamento.

3.3.5. Almstahl et al. (2015)

Este estudo de coorte teve como objeto analisar os níveis de secreção salivar e a microflora oral ao longo do tempo em indivíduos submetidos a radioterapia na região da cabeça e do pescoço. O objetivo do estudo era determinar se os avanços na técnica de radioterapia poderiam atenuar os efeitos a longo prazo nas glândulas salivares e na microflora oral.

Para tal, os investigadores incluíram 12 indivíduos dentados (28 ± 2 dentes) que tinham feito radioterapia e um grupo de controlo de 12 indivíduos. Foram avaliadas as taxas de secreção de saliva estimulada e não estimulada, o pH da saliva e a capacidade de tamponamento da saliva estimulada e foram recolhidas amostras microbianas do tecido mole, da placa supragengival e da região da fenda gengival. As amostras microbianas foram analisadas para identificar uma variedade de microrganismos, incluindo estreptococos, lactobacilos, *Candida albicans* e outras microrganismos associadas à saúde e à doença oral.

O estudo mostrou que, após a radioterapia, houve um aumento significativo de lactobacilos e *Candida albicans* na placa supragengival, bem como um aumento de enterococos no vestíbulo da região molar e na língua. Na língua, foi observada uma diminuição do número total de microrganismos e de certas espécies, como *Streptococcus salivarius* e *Fusobacterium nucleatum*. A proporção de microrganismos acidúricos e acidogénicos aumentou, especialmente em indivíduos com uma taxa de secreção de menos de 1,0 ml/min. Este aumento incluiu *Streptococcus mutans* e *Lactobacilus* associados a cáries dentárias. O aumento mais marcante nas taxas de secreção de saliva, tanto não estimulada quanto estimulada, ocorreu entre os exames do ano 1 e ano 2. No grupo radioterapia, o número de participantes com secreção não estimulada detetável aumentou de 17% no início do exame para 45% ao final do estudo. Três anos após a radioterapia, a taxa média de secreção de saliva sem estimulação foi significativamente maior em comparação com seis meses após a radioterapia ($p < 0,05$), mas ainda significativamente menor do que a dos controlos ($p < 0,001$). De forma semelhante, a capacidade de tampão e o pH salivar aumentaram entre o exame de seis meses e o de três anos. Mas aos 3 anos, os parâmetros do grupo radioterapia continuaram com valores significativamente menores do que os dos controlos ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respetivamente).

3.3.6. Müller et al. (2019)

Este estudo teve como objetivo analisar as alterações fisiológicas e microbiológicas da saliva em doentes com cancro da cabeça e pescoço durante e após radioterapia de intensidade modulada. Mais especificamente, o estudo pretende observar como a composição e a quantidade de saliva variam com a radioterapia até ao desenvolvimento de xerostomia e avaliar se a reconstituição da microflora oral pode ser alcançada após o tratamento e se a colonização por *Candida* ocorre durante e após a radioterapia. O estudo foi realizado na Clínica de Cirurgia Cranio-Maxilo-Facial e Oral da Universidade de Zurique, Suíça, e foi conduzido como um estudo de coorte prospectivo com recolha de amostras de saliva e esfregaços da mucosa oral para deteção de *Candida*. O estudo incluiu 30 participantes que foram divididos em dois grupos: 11 no Grupo de Exame (ExG), constituído por pacientes que receberam radioterapia de intensidade modulada na região da cabeça e pescoço para tratamento deste tipo de cancro; 19 no Grupo de Controlo (CoG), composto por voluntários

saudáveis. Os participantes no grupo de teste eram predominantemente do sexo masculino (81,8%), enquanto o grupo de controlo estava dividido de forma equilibrada entre homens e mulheres.

Para o grupo experimental, foram recolhidas amostras de saliva antes da radioterapia, durante a radioterapia em vários intervalos (14, 28, 42, 84, 168 dias após o início da radioterapia) e um ano após o início da radioterapia. Para o grupo de controlo, foram observados dois intervalos de tempo. Em cada intervalo de tempo, foram recolhidas três amostras de saliva e um teste de esfregaço da mucosa lingual para deteção de *Candida*. Foi medido o fluxo de saliva não estimulado e estimulado. A saliva não estimulada foi recolhida espontaneamente e a saliva estimulada foi recolhida após a mastigação para estimular a produção de saliva.

Antes da radioterapia, o fluxo salivar (não estimulado e estimulado) e o pH não estimulado não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos. Após o início da radioterapia no TI 2 ($38 \text{ d} \pm 7$), o ExG apresentou reduções significativas no fluxo salivar não estimulado ($p < 0,001$) e estimulado ($p = 0,003$) e no pH da saliva não estimulada ($p = 0,011$) em comparação com o CoG. O pH da saliva após estimulação não diferiu significativamente entre ExG e CoG ($p = 0,052$). Para o CoG, não foi observada variação significativa entre os dois intervalos de tempo. No grupo ExG, as medições efetuadas antes e após o início da radioterapia revelaram uma redução significativa dos caudais salivares e do pH da saliva não estimulada. Os números totais de bactérias, especialmente *Streptococcus* e *Lactobacillus* aumentaram ligeiramente após a radioterapia, mas voltaram aos níveis basais após um ano, enquanto não foi observada diferença significativa nos níveis de *Candida* durante e após a radioterapia.

A diminuição do pH e do fluxo salivar, combinada com o aumento de lactobacilos acidúricos e acidogénicos, indica um aumento do risco de cárie dentária em pacientes após radioterapia. Estes resultados reforçam a necessidade de medidas preventivas para reduzir o risco de cáries e outras infeções orais em doentes submetidos a radioterapia. Sugere-se também que a estimulação da saliva, por exemplo através da mastigação, pode ser benéfica para aumentar o pH e o fluxo salivar, reduzindo assim o risco de cáries e outras infeções.

3.3.7. Winter et al. (2021)

Este estudo transversal visa a analisar em profundidade as modificações das propriedades físico-químicas da saliva sem estimulação prévia em pacientes que receberam radioterapia para cancro da cabeça e do pescoço. Estas alterações são comparadas às da saliva não estimulada de pessoas saudáveis. O objetivo foi aumentar o conhecimento destas mudanças para melhorar os tratamentos da xerostomia e da mucosite oral, que são efeitos secundários comuns e debilitantes da radioterapia. Para atingir este objetivo, os investigadores recolheram saliva não estimulada de voluntários saudáveis (n=8) e de pacientes sob radioterapia (n=40) de acordo com um protocolo padronizado.

Os resultados do estudo mostraram várias mudanças significativas na saliva dos pacientes sob radioterapia, tais como uma acidificação do pH da saliva, o que pode ter contribuído para o desconforto e as complicações bucais. A osmolalidade aumentou, indicando que os pacientes sob radioterapia apresentaram uma concentração mais elevada de solutos na saliva. As propriedades viscoelásticas da saliva foram alteradas devido à perturbação da rede de mucinas e à modificação da secreção de água das glândulas salivares. Isto foi observado através de uma redução dos módulos de armazenamento e de perda, bem como uma diminuição da viscosidade complexa. A cryo-SEM mostrou alterações na estrutura da rede de mucinas. Isso pode afetar a capacidade da saliva de formar uma barreira protetora. A formulação aquosa de 0,25% de ácido hialurónico demonstrou características de adesão comparáveis às da saliva saudável, indicando que pode ser usado como um substituto para a saliva.

3.3.8. Almhojd et al. (2021)

O objetivo principal deste estudo *interrupted time series* foi avaliar como a composição da saliva colhida com estimulação muda ao longo do tempo em pacientes tratados para cancro de cabeça e pescoço. Mais especificamente, os investigadores analisaram os níveis de proteína total, imunoglobulina A (IgA) e mucinas ligadas a O-glicanos (principalmente MUC5B e MUC7) antes e após o tratamento. Para isso, o estudo envolveu 29 pacientes que receberam radioterapia e quimioterapia combinada (RTCT) para cancro de cabeça e pescoço. Os cientistas colheram saliva após estimulação e para garantir uma avaliação regular da

secreção salivar, a saliva foi estimulada e colhida utilizando cera de parafina. As mucinas MUC5B e MUC7 foram analisadas com o objetivo de entender as variações na glicosilação.

Os resultados revelaram mudanças significativas na composição da saliva após o tratamento. Foi observado um aumento progressivo nas proteínas totais após o tratamento, com um aumento significativo já aos 6 meses ($p < 0,01$) e um aumento contínuo até 2 anos ($p < 0,001$), o que pode ser uma resposta compensatória à diminuição inicial na produção salivar. Ao contrário das proteínas totais, nenhuma variação significativa na concentração de IgA foi detetada, apesar da taxa de secreção de IgA ter sido mais elevada antes do tratamento. De facto, tanto a taxa de secreção por minuto de proteínas totais quanto de IgA foram mais altas antes do tratamento, indicando uma redução na capacidade de secreção salivar pós-tratamento.

Os níveis de MUC7 eram muito baixos ou indetetáveis na saliva dos pacientes após o tratamento, enquanto os níveis de MUC5B permaneciam constantes em comparação com indivíduos saudáveis. A análise revelou um aumento da glicosilação com *O*-glicanos do tipo core 2 após o tratamento, com uma diminuição na glicosilação com *O*-glicanos do tipo core 1, 3 e 4. O nível de sialilação foi mais elevado aos 6 meses após o tratamento, enquanto a sulfatação foi mais baixa, sugerindo mudanças na estrutura das glicoproteínas salivares.

3.3.9. Ventura et al. (2021)

O principal objetivo deste estudo prospetivo de coorte foi estudar quantitativamente o perfil proteómico da saliva estimulada e não estimulada em doentes com cancro da cabeça e do pescoço tratados por radioterapia ($n=9$). Foram investigadas alterações na saliva nestes doentes, antes, durante e após a radioterapia, tendo também sido o perfil comparado com voluntários saudáveis ($n=9$).

A saliva foi recolhida durante a manhã. Para a saliva não estimulada, os doentes depositaram toda a saliva formada em tubos. Para a saliva estimulada, os pacientes mastigaram Parafilm™, tendo sido também em tubos toda a saliva.

Os resultados mostraram uma diferença significativa entre o fluxo salivar estimulado e não estimulado nos grupos de controlo e antes da radioterapia ($p < 0,05$), mas durante e após a radioterapia estas diferenças deixaram de ser significativas. Isto indica que a radioterapia

afetou a capacidade de estimular a produção de saliva. Os resultados da análise proteômica quantitativa mostraram que, antes da radioterapia, foram identificadas 154 proteínas na saliva estimulada e 196 na saliva não estimulada, com 65 proteínas comuns a ambos os grupos. Um total de 89 proteínas foram identificadas apenas na saliva estimulada, enquanto que 131 proteínas foram encontradas especificamente na saliva não estimulada. Durante a radioterapia, foram identificadas 319 proteínas na saliva estimulada e 454 na saliva não estimulada, com 74 proteínas comuns a ambos os grupos. As proteínas diferencialmente expressas mostraram que 11 proteínas estavam aumentadas e 40 estavam diminuídas na saliva estimulada. Após a radioterapia, foram encontradas 321 proteínas na saliva estimulada e 548 na saliva não estimulada, com 92 proteínas pertencentes a cada grupo. Na saliva estimulada, 12 proteínas diferencialmente expressas estavam aumentadas e 53 diminuídas.

As proteínas identificadas foram classificadas de acordo com as suas funções biológicas utilizando ferramentas de bioinformática. Entre as proteínas detetadas contam-se a α -amilase, que está presente em ambos os tipos de saliva, é uma enzima chave na digestão de hidratos de carbono e um marcador da atividade simpática. As histatinas são proteínas antifúngicas e antibacterianas presentes em quantidades reduzidas na saliva estimulada de doentes após radioterapia. Mucinas, principalmente MUC5B e MUC7, que são glicoproteínas importantes para a lubrificação e proteção da cavidade oral, estavam presentes em ambos os tipos de saliva, mas em maior quantidade na saliva não estimulada. A IgA estava presente na saliva pré-tratamento, com uma redução acentuada na saliva estimulada após radioterapia.

Antes da radioterapia, as proteínas identificadas estavam principalmente envolvidas na digestão, na defesa antimicrobiana e na proteção dos tecidos orais. Durante e após a radioterapia, o estudo mostrou uma redução significativa das proteínas envolvidas na apoptose (morte celular programada), na resistência antibacteriana e na resistência aos ácidos na saliva estimulada em comparação com a saliva não estimulada.

3.3.10. Chavan et al. (2023)

Este estudo de coorte examinou a prevalência de colonização microbiana e infecções em pacientes com cancro da cabeça e do pescoço que receberam RTCT. O estudo também teve como objetivo identificar os organismos comuns presentes e avaliar o papel da IgA salivar na prevenção de infecções microbianas, a fim de determinar se a IgA salivar pode ser utilizada como um potencial biomarcador para estas infecções em laboratórios de diagnóstico. Para isso, foram avaliados 150 pacientes adultos com cancro da cabeça e do pescoço submetidos a RTCT. A saliva foi recolhida em recipientes estéreis após a mastigação de um fragmento de película de parafina para estimular o fluxo salivar.

A análise mostra que, antes da RTCT, 74 (49,33%) dos doentes tinham infecções bacterianas. Após a RTCT, 91 (61%) dos doentes tiveram infecções bacterianas. Este aumento significativo ($p=0,0257$) indica que o RTCT predispõe os doentes para uma maior colonização e infecção, provavelmente como resultado da imunossupressão causada pelo tratamento. As bactérias mais comuns detetadas são *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A.

As espécies de *Candida* mais comuns detectadas foram *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, embora o aumento de infecções fúngicas observadas após CTRT não tenha sido significativo comparativamente à análise inicial. Notou-se um nível significativamente elevado de IgA nas amostras com sinais de infecção em relação às amostras sem infecção, quer antes quer após o início do tratamento.

4. DISCUSSÃO

Apesar das variações metodológicas, as evidências convergentes dos vários estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram consistentemente que a radioterapia isoladamente (Rode et al., 2001; Vuotila et al., 2002; Pontes et al., 2004; Rubira et al., 2006; Almstahl et al., 2015; Müller et al., 2019; Winter et al., 2021 e Ventura et al., 2021) ou em conjunto com a quimioterapia (Almhojd et al., 2021 e Chavan et al., 2023) afeta significativamente tanto a quantidade quanto a composição da saliva, impactando, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes. A extensão desses efeitos depende frequentemente da dose de tratamento e do tempo decorrido desde a sua conclusão. A diversidade de desenhos de estudo e de populações de pacientes reforça a generalização dos resultados. Adicionalmente, todos os estudos concordam sobre a importância de monitorizar a função salivar antes, durante e após o tratamento oncológico para permitir uma gestão mais eficaz dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os sintomas mais frequentemente relatados incluem xerostomia (sensação de boca seca), disfagia (dificuldade de deglutição) e disgeusia (alterações no paladar). Rubira et al. (2006) e Müller et al. (2019) observaram que a xerostomia foi prevalente em pacientes submetidos à radioterapia, especialmente nos tratamentos direcionados à região da cabeça e pescoço. Ventura et al. (2021) relataram que a sensação de boca seca persistia mesmo após seis meses do término do tratamento radioterápico. Pontes et al. (2004) também destacaram a dificuldade na deglutição.

A diminuição do fluxo salivar foi um efeito comum identificado em diversos estudos. Rubira et al. (2006) documentaram uma redução significativa no fluxo salivar em 64% dos pacientes tratados com radioterapia para cânceros de cabeça e pescoço. Rode et al. (2001) confirmaram esses achados, complementando que a radioterapia provocou uma redução significativa na quantidade de saliva, que diminuiu para cerca de 2-10% da quantidade inicial três meses após o tratamento. Müller et al. (2019) expandiram esses achados ao demonstrar que a radioterapia, independentemente da localização do câncer, pode reduzir drasticamente a produção de saliva, com Ventura et al. (2021) detalhando a diferença entre as reduções significativas no fluxo salivar não estimulado e estimulado. Pontes et al. (2004) e Vuotila et al. (2002) demonstram que a redução do fluxo salivar continua mesmo após a radioterapia. Além disso, Almhojd et al. (2021) observaram que a quimioterapia conjuntamente com a

radioterapia favorece a diminuição notável do fluxo salivar, embora os efeitos possam variar de acordo com o regime quimioterápico específico.

Winter et al. (2021) destacam a acidificação do pH salivar, corroborado por Rubira et al. (2006), que notaram um pH salivar médio de 6,97 para pacientes sob radioterapia, e Vuotila et al. (2002), que demonstraram uma diminuição do pH de 8 para 7 após radioterapia. Müller et al. (2019) comparou o pH da saliva estimulada e não estimulada, mostrando uma redução no pH não estimulado ($p = 0,011$) em contraste com o pH estimulado que não diferiu significativamente ($p = 0,052$). Almhojd et al. (2021) destacaram uma redução no pH salivar em pacientes submetidos a radioterapia conjuntamente com quimioterapia, com a acidificação da saliva criando um ambiente propício ao desenvolvimento de cáries dentárias e erosões ácidas.

Relativamente à composição da saliva, Winter et al. (2021) relataram que as mudanças no pH foram acompanhadas por um aumento da osmolalidade e modificações nas propriedades viscoelásticas devido à perturbação da rede de mucinas e à modificação da secreção de água das glândulas salivares, exacerbando os riscos de afetar a capacidade da saliva de formar uma barreira protetora e de problemas dentários. Almhojd et al. (2021) identificaram especificamente uma diminuição nas concentrações de bicarbonato e fosfato com o tratamento, cruciais para a capacidade tampão e a manutenção do equilíbrio de pH oral, bem como um aumento das proteínas totais e modificações das mucinas, particularmente os níveis de MUC7 que foram particularmente afetados. Pontes et al. (2004) observaram uma redução da capacidade tampão, da atividade da α -amilase e alterações nos perfis eletroforéticos. Ventura et al. (2021) mostraram mudanças significativas na diversidade e quantidade de proteínas salivares, confirmando uma diminuição das proteínas antimicrobianas da saliva após radioterapia. Vuotila et al. (2002) observaram um aumento dos níveis de MMP-9, correlacionado com uma saliva mais ácida.

O equilíbrio microbiano na boca foi também afetado pelo tratamento oncológico. De facto, Müller et al. (2019) e Almstahl et al. (2015) mostraram que os números totais de bactérias, *Streptococos* e *Lactobacillus* aumentaram durante a radioterapia, mas voltaram aos níveis basais após um ano. Almstahl et al. (2015) evidenciaram que a proporção de microrganismos acidúricos e acidogénicos aumentou, associando esse aumento a cáries dentárias. Vuotila et al. (2002) concluiu que os níveis de *Lactobacillus* aumentaram durante o tratamento,

enquanto os níveis de *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* permaneceram estáveis, embora Almstahl et al. (2015) tenham observado um aumento de *Candida albicans*. Chavan et al. (2023) confirmou uma significativa ($p=0,0257$) elevação nas infecções bacterianas e fúngicas após a radioterapia, com o tratamento predispondo os pacientes a uma maior colonização e infecções bacterianas, provavelmente devido à imunossupressão induzida pelo tratamento. Neste sentido, Ventura et al. (2021) notaram um impacto negativo do tratamento em proteínas relacionadas com apoptose celular e defesa antimicrobiana (histatinas e mucinas), sugerindo que a capacidade de proteção da saliva é comprometida pelo tratamento. Chavan et al. (2023) observou um aumento significativo na infecção oral em pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia, aumento esse acompanhado num aumento dos níveis de IgA ($p=0,003$), indicando uma defesa imunológica ativa na saliva destes pacientes, o não impediu uma maior suscetibilidade à infecção nos doentes sujeitos a tratamento, provavelmente devido a diminuição de outros fatores, como as proteínas descritas acima. Rubira et al. (2006) demonstraram que a dose de radiação e o tempo pós-radioterapia influenciaram a prevalência de condições como mucosite e candidose atrófica, com pacientes apresentando maior probabilidade de infecção fúngica, predominantemente candidíase atrófica, e doses mais altas de radiação associadas à mucosite e xerostomia.

Os estudos selecionados demonstraram também as repercussões a longo prazo e melhorias parciais após o tratamento. Almstahl et al. (2015) mostraram que ocorreu uma recuperação parcial do fluxo salivar e capacidade de tamponamento após três anos (com aumento do pH após 1 ano), embora ainda inferiores aos níveis normais. Rode et al. (2001) e Vuotila et al. (2002) observaram uma ligeira melhoria na produção de saliva após um ano, embora a recuperação não fosse ainda completa. Ventura et al. (2021) relataram uma recuperação parcial do fluxo e da composição salivar após seis meses da radioterapia, enquanto Almstahl et al. (2015) observaram que a recuperação completa pode ir além de um ano e, em alguns casos, os pacientes nunca recuperam totalmente a função salivar pré-tratamento. Esses achados sublinham a natureza persistente da xerostomia induzida pelo tratamento e suas implicações a longo prazo. É importante notar que, embora algum grau de recuperação ocorra, a função salivar raramente retorna aos níveis normais, evidenciando a necessidade de intervenções terapêuticas contínuas para gerir os sintomas.

Além de avaliar as mudanças salivares devido à radioterapia e quimioterapia, Winter et al. (2021) e Rode et al. (2001) testaram terapias para reduzir os efeitos secundários da

radioterapia em pacientes com cancro. Winter et al. (2021) avaliaram a eficácia do ácido hialurónico, que demonstrou características comparáveis às da saliva saudável, indicando que pode ser usado como um substituto para a saliva. Rode et al. (2001) demonstraram que a utilização de Biperideno (agente parassimpaticolítico) durante a radioterapia aumentou a quantidade de saliva e permitiu uma melhor recuperação dos valores iniciais. Concluíram que o tratamento com Biperideno durante a radioterapia e com Pilocarpina (agente parassimpaticomimético) após o tratamento é adequado para terapia padrão para os pacientes de cancro de cabeça e pescoço irradiados, embora mais estudos sejam necessários para confirmar esses resultados, nomeadamente após um maior tempo de *follow-up*.

Apesar dos resultados consistentes, os estudos incluídos nesta revisão apresentam várias limitações que devem ser consideradas. Muitos se basearam no autorrelato de sintomas pelos pacientes, o que pode introduzir viés de memória e subestimação ou superestimação da gravidade dos sintomas. Além disso, alguns estudos utilizaram amostras relativamente pequenas, o que pode limitar a generalização dos resultados, com Rubira et al. (2006) e Chavan et al. (2023) sendo os únicos com mais de 100 participantes. Alguns estudos não controlaram adequadamente fatores de confusão, como a idade dos pacientes, estado nutricional e a presença de outras condições médicas que poderiam afetar a produção de saliva. A duração do acompanhamento pós-tratamento variou significativamente entre os estudos, com alguns avaliando os efeitos a curto prazo e outros a longo prazo, dificultando a compreensão dos efeitos persistentes dos tratamentos. Além disso, há uma considerável heterogeneidade nas metodologias empregadas, incluindo diferenças nos regimes de tratamento, durações de seguimento e métodos de medição da saliva, o que pode introduzir viés e dificultar a comparação direta entre os estudos.

A presente tese também possui suas próprias limitações que devem ser reconhecidas. Todos os artigos incluídos focam nos efeitos da radioterapia isolada ou em combinação com a quimioterapia. No entanto, nenhum destes artigos aborda especificamente os efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. Além disso, a maioria dos estudos focou-se em pacientes com cancro de cabeça e pescoço, o que pode não representar adequadamente os efeitos da radioterapia só ou em conjunto com a quimioterapia noutros tipos de cancro. Os avanços recentes nas técnicas de radioterapia e quimioterapia podem não estar refletidos nos estudos incluídos, o que pode limitar a aplicabilidade dos resultados às práticas clínicas atuais

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática analisou a influência dos tratamentos de radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia na produção e qualidade da saliva. Os estudos incluídos evidenciaram que esses tratamentos oncológicos afetam significativamente tanto a quantidade quanto a composição da saliva, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Os estudos analisados indicaram que a radioterapia na região de cabeça e pescoço é particularmente prejudicial para a cavidade oral, podendo a adição de quimioterapia, exacerbar esses efeitos. A radioterapia leva a uma redução substancial no fluxo salivar e a alterações na composição química da saliva, incluindo mudanças nas concentrações de cálcio, fosfato e bicarbonato, bem como uma diminuição no pH salivar e na capacidade tampão. Essas alterações tornam a mucosa oral mais suscetível a infecções, cáries dentárias e outras complicações orais, como xerostomia (sensação de boca seca), disfagia (dificuldade de deglutição) e disgeusia (alterações no paladar), que podem persistir mesmo após a conclusão do tratamento.

Alguns estudos sugerem que intervenções terapêuticas, como a utilização de saliva artificial como o ácido hialurônico e também de agentes estimulantes da saliva como o Biperideno durante a radioterapia e a Pilocarpina após o tratamento, têm-se mostrado eficazes na preservação da quantidade e qualidade da saliva, aliviar os sintomas e ajudar na recuperação da função salivar. No entanto, a eficácia dessas intervenções varia, e mais pesquisas são necessárias para estabelecer protocolos padronizados e eficazes.

Em conclusão, esta revisão sistemática confirma que a radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia tem impacto profundo e frequentemente duradouro na produção e qualidade da saliva. As descobertas consistentes de diversos estudos sublinham a necessidade de os profissionais de saúde anteciparem e abordarem essas questões em pacientes com cancro. Pesquisas futuras devem focar no desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes para prevenir ou reduzir os danos às glândulas salivares e promover a recuperação após o tratamento. Além disso, é necessário realizar estudos de longo prazo para compreender melhor as implicações crônicas dessas alterações e para elaborar estratégias que melhorem a qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento oncológico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almhöjd, U., Cevik-Aras, H., Karlsson, N., Chuncheng, J., & Almståhl, A. (2021). Stimulated saliva composition in patients with cancer of the head and neck region. *BMC oral health*, 21(1), 509. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01872-x>
- Almståhl, A., Wikström, M., & Fagerberg-Mohlin, B. (2015). Microflora in oral ecosystems and salivary secretion rates-A 3-year follow-up after radiation therapy to the head and neck region. *Archives of oral biology*, 60(9), 1187–1195. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.04.004>
- Amerongen, A. V., & Veerman, E. C. (2002). Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral diseases*, 8(1), 12–22. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.1o816.x>
- Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutierrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M., & González-Fernández, A. (2011). Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers*, 3(3), 3279–3330. <https://doi.org/10.3390/cancers3033279>
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Begg, A. C., Stewart, F. A., & Vens, C. (2011). Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature reviews. Cancer*, 11(4), 239–253. <https://doi.org/10.1038/nrc3007>
- Bellagambi F G., Lomonaco T., Salvo P., Vivaldi F., Hangouët M., Ghimenti S., Biagini D., Di Francesco F., Fuoco R., Errachid A. (2020). Saliva sampling: Methods and devices. An overview. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Volume 124, ,115781, ISSN 0165-9936, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115781>.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Brook I. (2021). Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 25(5), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.02.001>
- Carl W. (1993). Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 124(3), 119–123. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1993.0074>
- Chavan, P., Bhat, V., Joshi, A., Gupta, T., Murthy, V., Noronha, V., Rathish, D., & Prabhash, K. (2023). Salivary IgA as a Surrogate Biomarker for Microbial Infections in Postoperative Patients Receiving Chemo-Radio-Therapy for Head and Neck Cancer. *Journal of laboratory physicians*, 15(2), 264–268. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757720>
- Chen, H., Han, Z., Luo, Q., Wang, Y., Li, Q., Zhou, L., & Zuo, H. (2022). Radiotherapy modulates tumor cell fate decisions: a review. *Radiation oncology (London, England)*, 17(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02171-7>

- Cortes, J., Haiderali, A., Huang, M., Pan, W., Schmid, P., Akers, K. G., Park, J. E., Frederickson, A. M., Fasching, P. A., & O'Shaughnessy, J. (2023). Neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy regimens for the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC cancer*, 23(1), 792. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11293-4>
- De Barros Pontes, C., Polizello, A. C., & Spadaro, A. C. (2004). Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. *Brazilian oral research*, 18(1), 69–74. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242004000100013>
- Edgar W. M. (1990). Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *British dental journal*, 169(3-4), 96–98. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4807284>
- Fenoll-Palomares, C., Muñoz-Montagud, J. V., Sanchiz, V., Herreros, B., Hernández, V., Mínguez, M., & Benages, A. (2004). Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 96(11), 773-783. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082004001100005&lng=en&tlng=en
- Gupta, K., Walton, R., & Kataria, S. P. (2021). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer treatment and research communications*, 26, 100278. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278>
- Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative Stress in Cancer. *Cancer cell*, 38(2), 167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85(2), 162–169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
- Jensen, S. B., Vissink, A., Limesand, K. H., & Reyland, M. E. (2019). Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2019(53), lgz016. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016>
- Jungk, C., Chatziaslanidou, D., Ahmadi, R., Capper, D., Bermejo, J. L., Exner, J., von Deimling, A., Herold-Mende, C., & Unterberg, A. (2016). Chemotherapy with BCNU in recurrent glioma: Analysis of clinical outcome and side effects in chemotherapy-naïve patients. *BMC cancer*, 16, 81. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2131-6>
- Kaur, R., Bhardwaj, A., & Gupta, S. (2023). Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Molecular Biology Reports*, 50, 9663-9676. DOI: [10.1007/s11033-023-08809-3](https://doi.org/10.1007/s11033-023-08809-3).
- Kong, F., Zhou, J., Du, C., He, X., Kong, L., Hu, C., & Ying, H. (2018). Long-term survival and late complications of intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *BMC cancer*, 18(1), 1139. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5055-5>
- Mierzwa, M. L., Nyati, M. K., Morgan, M. A., & Lawrence, T. S. (2010). Recent advances in combined modality therapy. *The oncologist*, 15(4), 372–381. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S105>

- Moses, M. A., Brem, H., & Langer, R. (2003). Advancing the field of drug delivery: taking aim at cancer. *Cancer cell*, 4(5), 337–341. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00276-9](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00276-9)
- Müller, V. J., Belibasakis, G. N., Bosshard, P. P., Wiedemeier, D. B., Bichsel, D., Rücker, M., & Stadlinger, B. (2019). Change of saliva composition with radiotherapy. *Archives of oral biology*, 106, 104480. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104480>
- Pedersen, A. M., Bardow, A., Jensen, S. B., & Nauntofte, B. (2002). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral diseases*, 8(3), 117–129. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.02851.x>
- Rode, M., Smid, L., Budihna, M., Gassperssic, D., Rode, M., & Soba, E. (2001). The influence of pilocarpine and biperiden on pH value and calcium, phosphate, and bicarbonate concentrations in saliva during and after radiotherapy for head and neck cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 92(5), 509–514. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.115984>
- Rubira, C. M. F., Devides, N. J., Úbeda, L. T., Bortolucci Jr, A. G., Lauris, J. R., Rubira-Bullen, I. R. F., & Damante, J. H. (2007). Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Brazilian Oral Research*, 21(3), 272–277. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242007000300014>
- Sciubba, J. J., & Goldenberg, D. (2006). Oral complications of radiotherapy. *The Lancet. Oncology*, 7(2), 175–183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70580-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70580-0)
- Tranvåg, E. J., Norheim, O. F., & Ottersen, T. (2018). Clinical decision making in cancer care: a review of current and future roles of patient age. *BMC cancer*, 18(1), 546. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4456-9>
- Ventura, T. M. O., Santos, P. S. S., Ribeiro, N. R., de Lima Leite, A., Taira, E. A., Dionizio, A., Rubira, C. M. F., & Buzalaf, M. A. R. (2021). Is there difference in the comparative and quantitative salivary proteome between stimulated and unstimulated saliva in head and neck cancer patients treated by radiotherapy?. *Oral oncology*, 118, 105315. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105315>
- Vissink, A., Jansma, J., Spijkervet, F. K., Burlage, F. R., & Coppes, R. P. (2003). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 14(3), 199–212. <https://doi.org/10.1177/154411130301400305>
- Vuotila, T., Ylikontiola, L., Sorsa, T., Luoto, H., Hanemaaijer, R., Salo, T., & Tjäderhane, L. (2002). The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 31(6), 329–338. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.310603.x>
- Winter, C., Keimel, R., Gugatschka, M., Kolb, D., Leitinger, G., & Roblegg, E. (2021). Investigation of Changes in Saliva in Radiotherapy-Induced Head Neck Cancer Patients. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1629. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041629>