

Transferência da glândula submandibular na prevenção da xerostomia pós-radioterapia.

Uma revisão sistemática.

Morgane Rosenthal

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Gandra, 22 de setembro de 2021

Morgane Rosenthal

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

**Transferência da glândula submandibular na
prevenção da xerostomia pós-radioterapia.**

Uma revisão sistemática.

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor Barbas do
Amaral.

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Barbas do Amaral, pela sua disponibilidade, paciência, benevolência e apoio fundamental na realização deste trabalho.

Aos meus Professores do Mestrado, pelos conhecimentos e competências que me transmitiram ao longo destes 5 anos tão importantes foram no meu crescimento como medico dentista e pessoa.

Aos meus pais, por me permitem tornar este sonho uma realidade. Por todo o apoio que sempre me deram, obrigada por acreditar em mim. Espero que fiquem tão orgulhosos de mim tanto quanto eu tenho de vocês.

As minhas colegas e amigas de Mestrado, em especial à minha binómia, Anastasia Guerra, pelos seus 5 anos compartilhados. Por permanecer ao meu lado em todas as situações da vida, por tudo o que me ensinou e por todas essas memórias. Uma amizade que levo para a vida.

Aos meus amigos, pela amizade e por tornar a minha vida cheia de alegria.

As minhas amigas, Sabine e Mylène, pelo apoio incondicional durante os seus anos. Por todos esses momentos de vida passados ao seu lado.

A minha tia Axelle e o meu tio Thierry, pela sua ajuda, apoio e por fazerem parte da minha vida.

Obrigada a todos, pela ajuda a torna-me a profissional e pessoa que sou hoje.

RESUMO

Introdução: O cancro da cabeça e do pescoço é um dos mais difundidos do mundo. Há diferentes opções de tratamento por esse tipo de cancro, como a cirurgia, a quimioterapia e/ou a radioterapia. A RT, previne efetivamente a proliferação de células tumorais, mas causa efeitos colaterais. A xerostomia é um efeito comum devido a RT, mais da metade dos doentes são afetados. A sua qualidade de vida é muito afetada pela xerostomia, assim é essencial prevenir esse distúrbio. Existem várias opções para prevenir a xerostomia, incluindo a técnica de transferência da glândula submandibular.

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática foi analisar a influência da técnica de TGSM para prevenção da xerostomia induzida pela RT nos doentes com cancro da cabeça e do pescoço.

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, entre Janeiro 2011 e Março 2021, nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library. Foram selecionados 8 artigos científicos dos 514 encontrados na pesquisa.

Resultados: Os artigos selecionados verificam um aumento significativo da função das glândulas salivares após a RT quando ocorre a TGSM e permanece por longo prazo. Assim, melhora a qualidade de vida dos doentes com ocorrência reduzida de xerostomia. As complicações devidas a cirurgia são raras.

Conclusão: A TGSM melhora a incidência e a gravidade da xerostomia pós-RT. Demonstrou ser uma técnica de tratamento segura e eficiente.

Palavras-chave: "Prevenção da xerostomia"; "Transferência da glândula submandibular"; "Radioterapia"; "Transferência de glândula" e "Cancro da cabeça e do pescoço".

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer is one of the most widespread in the world. There are different treatment options for this type of cancer, such as surgery, chemotherapy and/or radiotherapy. RT effectively prevents the proliferation of tumor cells but causes side effects. Xerostomia is a common effect due to RT, more than half of patients are affected. Their quality of life is greatly affected by xerostomia, so it's essential to prevent this disorder. There are several options to prevent xerostomia, including the submandibular gland transfer technique.

Objective: The aim of this systematic review was to analyze the influence of the TGSM technique for the prevention of RT-induced xerostomia in patients with head and neck cancer.

Materials and Methods: A literature search was carried out between January 2011 and March 2021 in the databases PubMed, ScienceDirect and Cochrane Library. Eight scientific articles were selected from the 514 found in the research.

Results: The selected articles found a significant increase in salivary gland function after RT when TGSM occurs and remains for the long term. Thus, improving the quality of life of patients with reduced occurrence of xerostomia. Complications due to surgery are rare.

Conclusions: TGSM improves the incidence and severity of post-RT xerostomia. It has proven to be a safe and efficient treatment technique.

Keywords: "Xerostomia Prevention"; "Submandibular gland transfer"; "Radiotherapy"; "Gland transfer" and "Head and neck cancer".



ÍNDICE GERAL

RESUMO	V
ÍNDICE GERAL	IX
ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS.....	XI
ÍNDICE DE TABELAS.....	XIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XV
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	3
3.1 – Protocolo e registo	3
3.2 – Critérios de elegibilidade	3
3.3 – Fontes de informação	4
3.4 – Seleção dos estudos	6
4. RESULTADOS	7
4.1 – Seleção dos estudos.....	7
4.2 – Itens e colheita de dados	8
DISCUSSÃO	15
5.1 – O papel da saliva	15
5.2 – Transferência de glândula submandibular.....	17
5.3 – Transferência da glândula submandibular em comparação com outras técnicas para diminuir a xerostomia.....	18
5.4 – Limitações	23
5. CONCLUSÕES	23
6. REFERÊNCIAS.....	25

ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1- DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA	8
--	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PICOS	3
Tabela 2 - Estratégia de pesquisa.....	5
Tabela 3 - Dados retirados dos estudos.....	9

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TGSM – Transferência de glândula submandibular

RT – Radioterapia

QRT - Químio-radioterapia

RTIM – Radioterapia de intensidade modulada

FS – Fluxo salivar

PVH – Papilomavírus Humano

1. INTRODUÇÃO

O cancro da cabeça e do pescoço agrupa os cancros que afetam o trato aerodigestivo superior. Com 4.9% dos novos casos de cancro em 2018 é o sétimo mais difundido do mundo⁽¹⁾. O número de casos está aumentado, passou de 686.000 para 888.000 entre 2012 e 2018^(1,2). Em Portugal, observou-se também um aumento em 10 anos (nomeadamente nas mulheres com 4.34%/ano), podendo ser explicado pelo aumento do consumo de tabaco e álcool no país neste mesmo período⁽³⁾.

De fato esta categoria de cancro é frequentemente associada a um alto consumo de substâncias, mas tem sido observada recentemente uma ligação entre o cancro e o PVH. O número de cancros PVH positivo está a aumentar, decorrente da melhoria do diagnóstico do vírus e do tempo de latência entre a exposição com o sexo oral e o desenvolvimento do cancro (de 10 a 30 anos)⁽⁴⁾.

Por outro lado, os cancros ligados com o PVH manifestam-se numa população mais jovem e também têm uma resposta melhor aos tratamentos anti tumorais. Assim para os doentes atingidos de cancro PVH positivo, o prognóstico é mais favorável do que para os doentes com cancro relacionado ao consumo excessivo de tabaco e álcool, cuja idade e saúde geral são mais atingidas^(4,5).

O tratamento dos doentes com esse tipo de cancro, varia em função de diversos fatores como as características histológicas e moleculares do tumor, a sua localização, tamanho e os fatores próprios do doente (idade e comorbilidades)^(4,6). A opção cirúrgica de primeira linha é frequentemente encontrada nos cancros da cabeça e do pescoço. Depois geralmente a radioterapia é utilizada para melhorar o controlo da doença e a sobrevivência do doente. Mas ela pode ser suficiente isoladamente e com ou sem quimioterapia concomitante^(5,6).

A RT, pelo seu mecanismo de ação, previne efetivamente a proliferação de células tumorais. No entanto, essa ação não é seletiva e pode expandir-se para as células saudáveis adjacentes e impedir o seu turnover⁽⁷⁾. Assim, os efeitos indesejáveis podem ser causados pela RT, como fadiga, alteração do paladar, dor, mucosite oral,

osteoradionecrose, trismo ou hipofunção salivar⁽⁷⁻⁹⁾. Em particular, o tratamento pode lesar as glândulas salivares responsáveis pela produção salivar e dará origem a xerostomia^(7,10).

A xerostomia é um efeito colateral comum da RT, mais da metade dos doentes são afetados e, muitas vezes, de forma permanente^(7,10). Esta última pode causar efeitos adversos como lesões de cárie ou doenças periodontais devido à restrição do fluxo salivar. Está associada também a distúrbios da fala, deglutição, alimentação e contactos sociais. A qualidade de vida do doente é muito afetada, assim é essencial prevenir esse distúrbio induzido pelas radiações^(11,12).

Existem várias opções para prevenir a xerostomia, incluindo um procedimento cirúrgico introduzido em 2000 pelos Dr Seikaly e Dr Jha, a técnica de transferência de glândula submandibular⁽¹³⁾. Essa transferência é geralmente realizada durante a cirurgia para retirar o tumor primário. Para poder realizar este procedimento, o doente adulto deve ter diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular primário da laringe, faringe (excluindo nasofaringe) ou apresentar tumor primário com metástase ganglionar unilateral. Não deve apresentar um tumor em estágio avançado, nem um cancro da cavidade oral e uma sobrevivência esperada superior a um ano. Se houver envolvimento cervical, deve ser unilateral e, além disso, não deve haver doença das glândulas salivares, nem cirurgia ou RT prévia da cabeça e do pescoço^(13 - 16).

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é verificar a influência da técnica de transferência da glândula submandibular para prevenção da xerostomia induzida pela radioterapia nos doentes com cancro da cabeça e do pescoço.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – Protocolo e registo

Para a realização do protocolo desta revisão, foi utilizada como orientação os itens do PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis”).

3.2 – Critérios de elegibilidade

Seguindo a estratégia PICOS, formulou-se uma pergunta como ponto de partida desta revisão sistemática integrativa.

Tabela 1 - Estratégia PICOS

População (Population)	Adultos com cancro da cabeça e/ou do pescoço antes do tratamento radioterapêutico
Intervenção (Intervention)	Prevenção com transferência da glândula submandibular
Comparação (Comparison)	Comparação sem esta intervenção
Resultados (Outcomes)	Os efeitos sobre a xerostomia durante e pós-radioterapia
Desenho dos estudos (Study design)	Ensaio clínico; Estudo clínico controlado randomizado; Estudo clínico controlado; Estudo de coorte.

Para a pesquisa de artigos foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão
 - Artigos publicados desde 2011 até Março 2021
 - Idiomas: inglês / português
 - Artigos completos
 - Desenho dos estudos: Ensaio clínico, Estudo clínico controlado, estudo de coorte.
 - Estudos realizados em humanos
 - Artigos sobre a técnica de transferência de glândula submandibular nos doentes com cancro da cabeça e/ou do pescoço que serão tratados com radioterapia.

- Critérios de exclusão
 - Desenho dos estudos: Revisões sistemáticas, teses, dissertações e metanálise.
 - Artigos anteriores a 2011
 - Artigos com idioma diferente do inglês ou português
 - Artigos cujo título e/ou resumo não tratem a temática
 - Artigos cujo estudo se refere à técnica de transferência da glândula submandibular modificada

3.3 – Fontes de informação

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed (via National Library of Medicine), Science Direct e Cochrane Library, limitada aos artigos publicados entre Janeiro 2011 e Março 2021.

Tabela 2 - Estratégia de pesquisa

Base de dados	Palavras-chaves	Artigos identificados	Artigos selecionados
Pubmed	(Xerostomia prevention) AND (submandibular gland transfer)	14	10
	((((radiotherapy) AND (transfer technique)) AND (salivary gland)) AND (xerostomia)) AND (submandibular gland)	18	11
	((radiotherapy) AND (gland transfer)) AND (submandibular gland)	27	15
	((("Xerostomia"[Mesh]) AND (Xerostomia prevention)) AND (("Radiotherapy"[Mesh] OR "head and neck cancer"))) AND (("Salivary gland transfer procedure" OR "submandibular gland transfer" OR "Salivary gland transfer" OR "Submandibular gland" OR "Salivary gland transfer procedure"))	38	8
Sciences direct	(Xerostomia prevention) AND (submandibular gland transfer)	140	3
	((((radiotherapy) AND (transfer technique)) AND (salivary gland)) AND (xerostomia)) AND (submandibular gland)	154	4
	((radiotherapy) AND (gland transfer)) AND (submandibular gland)	436	4
Cochrane Library	(Xerostomia prevention) AND (submandibular gland transfer)	6	6
	((radiotherapy) AND (gland transfer)) AND (submandibular gland)	7	5

3.4 – Seleção dos estudos

Etapa I:

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados, utilizando as palavras-chave com diferentes combinações resumidas na tabela 2. Foi aplicado o filtro do intervalo dos anos (2011 - 2021) para restringir a pesquisa. Os artigos duplicados foram removidos e os artigos cujos título e resumo que pudessem corresponder ao objetivo pretendido para o estudo foram selecionados. Foram excluídos os artigos que não respeitam os critérios de inclusão.

Etapa II:

Os restantes artigos foram avaliados depois da leitura na íntegra para ver a sua elegibilidade.

Etapa III:

Os dados dos artigos incluídos neste trabalho foram extraídos e organizados em forma de tabela: nome do primeiro autor; ano de publicação; desenho do estudo; objetivos; número de participantes; intervenções; principais resultados.

4. RESULTADOS

4.1 – Seleção dos estudos

Etapa I - Resultados da base de dados

A partir da pesquisa bibliográfica foram encontrados um total de 840 artigos. Ficaram 514 artigos após a remoção dos duplicados. Foram selecionados após a leitura dos títulos e resumos 31 artigos. Foram excluídos 7 artigos porque não respeitam os critérios de inclusão.

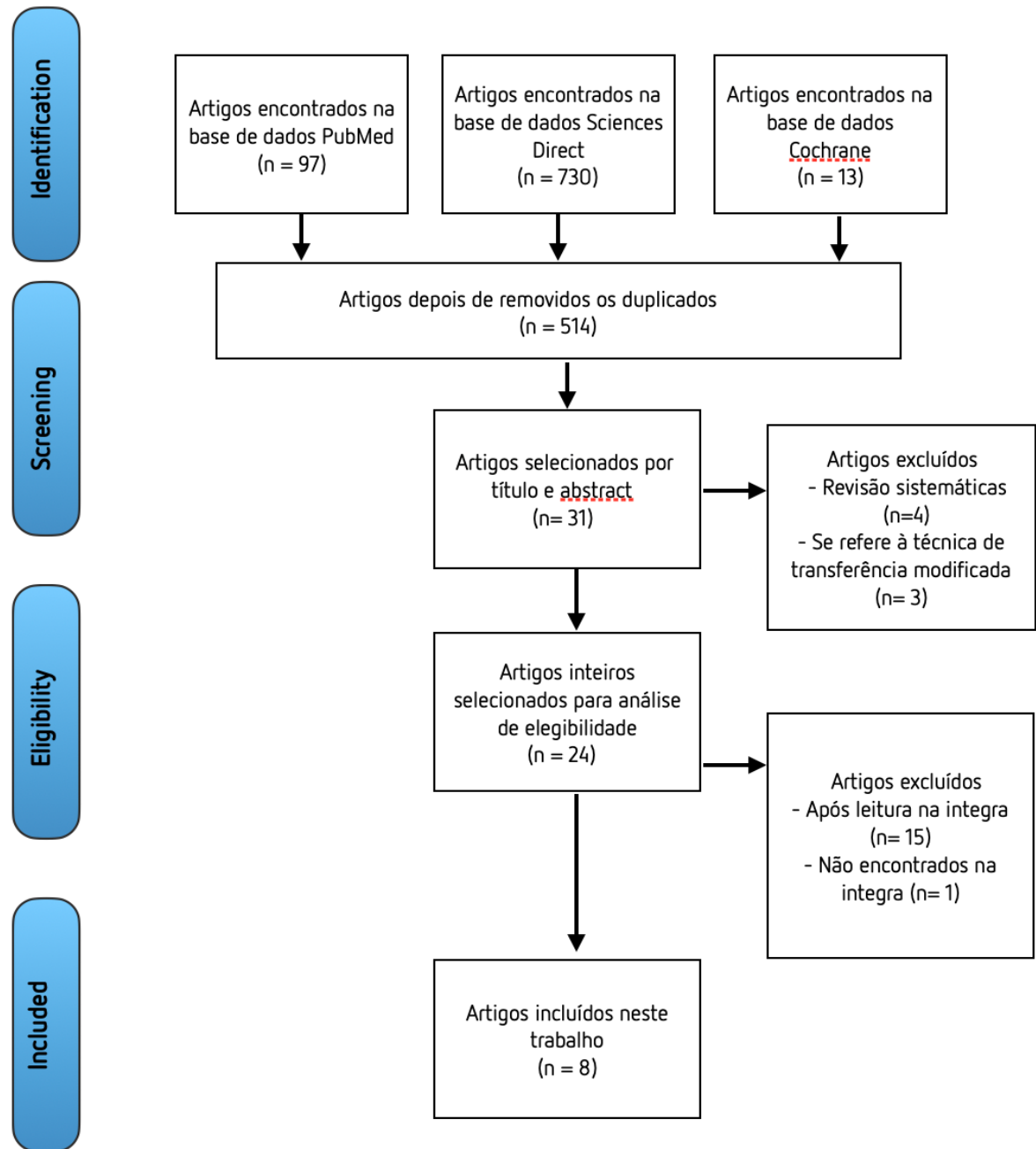
Etapa II – Artigos revistos

Os 24 artigos foram avaliados por uma leitura na íntegra, 15 foram excluídos por não fornecem informações relevantes para este trabalho. Foram selecionados 8 artigos.

Etapa III – Artigos para inclusão

Nesta revisão sistemática foram incluídos 8 artigos. O diagrama de fluxo PRISMA ilustra o procedimento seguido para a seleção dos artigos. (Figura 1)

Figura 1- DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA



4.2 – Itens e colheita de dados

Foram retiradas dos artigos os seguintes dados: nome do primeiro autor; ano de publicação; desenho do estudo; objetivos; número de participantes; intervenções; principais resultados presentes na tabela 3.

Tabela 3 - Dados retirados dos estudos.

Autores Ano	Objetivo do estudo	Número de participantes	Intervenções	Resultados			
				Toxicidade / complicações Taxa de sobrevivência	Avaliação da Saliva/ deglutição / xerostomia	Qualidade de vida	Atraso de tratamento
Morand G.B et al. ⁽¹⁷⁾ (2016) Estudo coorte.	Analisar o atraso do tratamento e sua influência na sobrevivência do doente. Avaliar as complicações e a qualidade de vida dos doentes após TGSM.	n= 138. TGSM: n= 58. Controle: n=80.	100% dos doentes: RTIM. 91,3% dos doentes: quimioterapia também.	- Taxa de sobrevivência geral: ○ 2 anos: 93% ○ 5 anos: 85% TGSM/Controle: não é um preditor de sobrevivência sem doença. - Complicações cirúrgicas depois TGSM: 1,7 % no grupo (infecção local/hematoma).	-----	-Doentes do grupo TGSM relataram: ○ Boca seca: 31,6%; ○ Saliva espessa: 21,4%; ○ Problemas de dentes: 28,2%; ○ Use um tubo de alimentação: 2,6%; Aumento de peso: 56,4%.	Atraso médio entre o primeiro diagnóstico histo/cito-patológico de cancro e o início da QRT: ○ TGSM: 68dias ○ Controle: 52 dias Diferença significativa (16 dias) que não corresponde a taxas de sobrevivência mais baixas.
Zhang Y et al. ⁽¹⁸⁾ (2012) Estudo clinico controlado	Avaliar a eficácia da TGSM na prevenção da xerostomia induzida por radiação.	n= 38. TGSM: n= 24 (2 bilateral). Controle: n= 14.	100% dos doentes: RT bilateral.	- TGSM: ○ 12,5% recidiva local ○ 8,3% metástase ganglionar cervical do lado da TGSM ○ 4,2% segundo cancro primário - Controle: ○ 0% recidiva local 7,1% metástase ganglionar cervical	- Fluxo salivar na TGSM: ○ Pré-RT: normal ○ 3 meses: reduzido ○ 6 meses: recuperado ○ 12 meses: sem diferença significativa com pré-RT. - Fluxo salivar no Controle: ○ Pré-RT: normal ○ Pós-RT: reduzido no longo prazo Diferencia significativa pós-RT entre os 2 grupos. - Xerostomia no TGSM:	-Resultados de qualidade de vida: ○ TGSM: ausência de diferença significativa desde 6meses pós-RT e Pré-cirurgia. Correlação entre os resultados de xerostomia e qualidade de vida aos 24 meses pós-RT. ○ Controle: ausência de diferença significativa desde 24 meses pós-RT e Pré-cirurgia. Diferencia significativa entre os grupos desde 3 meses pós-RT.	-----

					<ul style="list-style-type: none"> ○ Xerostomia severa: 12meses: 21% 24meses: 7,7% ○ Sem Xerostomia ou mínima: 12meses: 79% 24meses: 90% <p>- Xerostomia no Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nenhuma melhora durante os 2 anos seguindo pós-RT. <p>Diferencias significativas entre os dois grupos durante os 2 anos pós-RT.</p> <p>- Ausência de diferencia significativa entre os grupos para a deglutição e a disfagia 12 meses pós-RT.</p>	<p>-Todos os doentes relataram gosto alterado e restaurado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 78% dos doentes 6 meses pós-RT para o grupo TGSM ○ 64% dos doentes 12 meses pós-RT para o grupo controle. 	
Pang J et al. (19) (2019) Estudo coorte.	Avaliar a viabilidade da TGSM e a influência do atraso no tratamento.	n= 49.	100% dos doentes: TGSM. 40,8%: RT. 59,2%: QRT.	- 4,1% sialocele - 2% seroma Ausência de atraso de tratamento devido às complicações.	-----	-----	<p>-Atraso médio entre o primeiro diagnostico tecidular e:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primeiro tratamento: 42dias. ○ TGSM: 28dias <p>- Atraso médio entre cirurgia e tratamento adjuvante: 33dias.</p> <p>- Atraso de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 7 doentes>60dias ○ 6 doentes >6 semanas <p>A principal causa é um atraso na receção da avaliação oncológica inicial e razões</p>

							personais.
Liu X et al. (2011) Ensaio clínico controlado	Analisar a TGSM na prevenção da xerostomia induzida por radiação.	n=70. TGSM: n= 36. Controle: n= 34.	64,3% dos doentes: RT. 35,7% dos doentes: QRT.	- Complicações TGSM: o 2,8% dor devido ao fio utilizado para marcar os bordos da glândula transferida, 2anos após a cirurgia. - Ausência de diferença significativa entre os grupos sobre a sobrevivência e as recidivas.	- Funções de captura/excreção da glândula transferida: o Pré e pós cirurgia: ausência de diferença significativa. o A 3 e 60 meses depois RT: significativamente melhor que o grupo controle. - Peso médio da saliva não estimulada: mais pesado no grupo TGSM (3 e 60 meses pós-RT). - 3 meses pós-RT: xerostomia moderada/severa: o TGSM: 13,9% o Controle: 76,5% - 60 meses pós-RT: xerostomia moderada/severa: o TGSM: 12,9% Controle: 78,6%	- Os doentes relataram a 3 e 60meses: Beber para ajudar a mastigação (grau moderado/severo): o TGSM: 30,6% e 25,8%. o Controle: 85,3% e 89,3%. Presença de lesão de carie: o TGSM: 19,4% e 16,1%. Controle: 35,3% e 67,9%.	
Zhang X et al. (2014) Estudo controlado randomizado	Analisar a eficácia clínica da TGSM na prevenção da xerostomia induzida por radioterapia.	n=65. TGSM: n=32. Controle: n=33.	53,8% dos doentes: RT. 46,2% dos doentes: QRT.	- Recidiva ganglionar cervical: o TGSM: 15,6%. o Controle: 12,1% Ausência de diferença significativa. -Taxa de sobrevivência a 5 anos: o TGSM: 81,3% o Controle: 78,8% Ausência de diferença significativa.	- Funções de captura/excreção da glândula: o Pré-RT: ausência de diferença significativa entre os grupos. o 60 meses pós-RT: no grupo TGSM significativamente mais elevados.	- Os doentes relataram: Beber para ajudar a mastigação: o TGSM: 15,4% o Controle: 76,9% A deglutição, a necessidade de beber, a qualidade de sono e os hábitos alimentares são significativamente melhoradas	

					<p>- Peso médio da saliva: mais pesado no grupo TGSM (a 3; 6; 12 e 60 meses pós-RT).</p> <p>- 3, 6, 12 e 60 meses pós-RT: xerostomia moderada/severa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TGSM: 37,4%, 28,1%, 18,7% e 15,4%. ○ Controle: 93,9%, 87,9%, 81,8% e 76,9%. <p>Diferenças significativas entre os dois grupos para cada avaliação.</p>	no grupo TGSM.	
Rieger J.M et al. ⁽²²⁾ (2011)	Analisar os resultados funcionais relacionados a dois tratamentos para o alívio da xerostomia: pilocarpina e TGSM.	<p>n= 69.</p> <p>TGSM: n=36.</p> <p>Pilocarpina: n= 33.</p>	<p>100% dos doentes: RT.</p> <p>40,6% dos doentes: quimioterapia também.</p>	-----	<p>- Ausência de diferença significativa na clareza de discurso entre os dois grupos.</p> <p>- Deglutição:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausência de diferença significativa pré-RT entre os grupos. ○ Líquido: 12meses pós-RT, grupo pilocarpina apresenta estase oral mais severa. ○ Pudim: 6meses pós-RT, grupo pilocarpina apresenta estase faríngea mais severa. 12meses pós-RT, grupo pilocarpina precisa de mais tempo para eliminar. 	<p>- Ausência de diferença significativa pré-RT entre os grupos.</p> <p>- 6meses pós-RT, grupo pilocarpina apresenta resultados significativamente piores sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dificuldade em engolir ○ Vida social ○ Boca seca ○ Saliva espessa ○ Ganho de peso <p>- 12meses pós-RT, grupo pilocarpina apresenta resultados piores sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Boca seca ○ Saliva espessa 	-----

					<ul style="list-style-type: none"> ○ Bolacha: 12meses pós-RT, grupo pilocarpina apresenta avaliação de resíduos faríngeos mais severa. Falta de dados para o tempo de trânsito. 		
Scrimger R et al. (23) (2018) Ensaio clínico de fase II.	Analisar a viabilidade da combinação entre TGSM e RTIM, usando a toxicidade e a qualidade de vida dos doentes.	n=40.	100% dos doentes: TGSM e RTIM. (n=2, faltando 2 sessões de RTIM). 80% dos doentes: quimioterapia também.	<p>- Toxicidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pré-operatório: ausência ○ Pós-operatório/pré-RT: 5% glândula salivar grau 1; 10% pele de grau 1; 2,5% mucosa grau 1. ○ Durante RT: 2,5% glândula salivar grau 3; 15% mucosa grau 3. ○ Pós-RT: A maioria dos doentes apresentam toxicidade cutânea, salivar e mucosa de grau 2 ou menos. <p>- Sobrevivência:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 5% recidiva local/regional ○ 5% doença metastática distante. <p>Ausência na zona da TGSM.</p>	<p>- Saliva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pós-operatório: diminuição significativa da função salivar. ○ Pós-RT: ligeira diminuição da função. Aumento da disfunção moderada/severa da excreção salivar (32,5% dos doentes a 6meses). ○ FS estimulado/não, estimulado apresentam uma diminuição significativa. ○ 12meses pós-RT: FS estimulado é 75% do nível pré-RT. 30% dos doentes com disfunção moderada/severa da excreção salivar. <p>- Xerostomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pós- 	<p>- Os doentes relataram:</p> <p>Pós-operatório/pré-RT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Falta de saliva 23% ○ Dificuldade em engolir 70% ○ Beber para ajudar em engolir 62% <p>6meses pós-RT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Beber para ajudar em engolir alimentos secos 100% ○ Falta de saliva 72% ○ Boca seca ao comer 82% <p>- Desfiguração significativamente melhorada 12meses pós-RT.</p>	

					<p>operatório/pré-RT: aumento.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3meses pós-RT: Pior resultado. ○ 12meses pós-RT: resultado melhor. 		
Jha N et al. (24) (2012)	Analisar a reprodutibilidade da técnica da TGSM, na prevenção da xerostomia induzida por radioterapia e a gravidade da xerostomia induzida	n= 44.	<p>93% dos doentes: TGSM.</p> <p>50%: QRT.</p> <p>40,9%: RT.</p> <p>6,8%: RTIM.</p>	<p>- Toxicidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2,3% aguda de grau 4 (anorexia). ○ 34,9% por lo menos aguda de grau 3-4. ○ 7,9% toxicidade tardia de grau 3 (pneumonia, edema). <p>- Complicação cirúrgica mais frequente: edema (13,6%).</p> <p>- Taxa de sobrevivência geral: 76,4%.</p> <p>- 13 mortes (53,8% devido ao cancro).</p>	<p>- Xerostomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 20,9% Aguda de grau 2 ○ 4,7% grau 1 <p>74% ausência.</p>		

DISCUSSÃO

5.1 – O papel da saliva

Para compreender a importância da prevenção da xerostomia, é essencial compreender o papel da saliva e em particular, das glândulas submandibulares.

De fato, a saliva seja ela estimulada ou pelo fluxo salivar não estimulado, é produzida por glândulas exócrinas que se dividem em dois grupos. Existem as glândulas salivares maiores, representadas por três pares de glândulas bem delimitadas: parótida, submandibular e sublingual, e as glândulas menores, que produzem menos de 10% do FS não estimulado, compreendendo entre 600 e 1000 glândulas disseminadas na mucosa oral^(25,26).

A glândula parótida é a maior de todas, localizada anteriormente ao bordo posterior do ramo mandibular abaixo do canal auditivo externo. É responsável por 20% da produção de saliva não estimulada e mais de 50% do FS estimulado. A glândula submandibular, menor que a parótida, esta localizada na região submandibular, abaixo do ângulo da mandíbula. É responsável pela maior parte do FS não estimulado, produzindo 65% deste. Finalmente, a glândula sublingual está localizada mais à frente no pavimento da boca, é a menor de todas. É responsável por 8% da saliva não estimulada⁽²⁶⁾.

No nosso estudo centraremos a nossa atenção nas glândulas submandibulares, sendo as principais produtoras de FS não estimulado, com mais influência sobre a qualidade de vida dos doentes quando é reduzido⁽¹²⁾.

A saliva é constituída por secreções produzidas pelas glândulas salivares e resíduos alimentares, fluido gengival, células epiteliais e numerosos eletrólitos plasmáticos⁽²⁵⁾. É composta por 99% de água e 1% de substâncias orgânicas e inorgânicas. Devido aos seus diferentes componentes, ela desempenha várias funções essenciais. Em primeiro lugar, tem a função de lubrificar, manter a integridade e limpeza das mucosas orais graças às mucinas glicoproteicas, água e eletrólitos. Esta ação irá facilitar as atividades de deglutição e a formação do paladar, fonação, cicatrização das mucosas e conforto principalmente à noite para o doente. Essa lubrificação também permitirá a diluição e limpeza de substâncias

cariogênicas como açúcares. Possui também ação antimicrobiana, possuindo inúmeras enzimas, mucinas, imunoglobulinas, glicoproteínas e anticorpos. A sua capacidade de tampão e de remineralização permite o controlo da saúde bucal. A saliva, composta por bicarbonato, fosfato, cálcio, flúor e proteínas aniônicas ricas em prolina, é capaz de regular o pH e assim prevenir o desenvolvimento de certas bactérias. E com as suas concentrações de iões e efeito tampão, permitirá a regulação do processo cariogénico com a remineralização. Também possui enzimas que auxiliam na digestão, como amílases, lípases, protéases e ribonucleases^(25 – 29).

A produção diária de saliva é de cerca de 600mL. O FS, entretanto, é influenciado pelo tamanho das glândulas salivares^(25,27). Porém, diversos estudos mostram que a RT causará uma diminuição de volume, ocorrendo a maior perda de volume no início. A perda total média da glândula submandibular é de acerca de 38%. Por outro lado, foi demonstrada uma correlação entre o volume das glândulas salivares e a produção de saliva total^(30,31). Assim, a RT pela redução do volume glandular levará à diminuição do FS, dando aos doentes essa sensação subjetiva de boca seca, a xerostomia.

Para diagnosticar doentes com xerostomia, foram criados questionários, que permitem avaliar a gravidade desta. Um exame clínico facial e intraoral completo pode ser realizado, mas não há sinais específicos que possam identificar a causa da disfunção salivar. Por fim, deve-se fazer uma medição do FS estimulado (sialometria). O fluxo médio de saliva não estimulado é fisiologicamente de 0.3-0.4mL/min e da ordem de 1.5-2.0mL/min para o fluxo estimulado⁽²⁵⁾.

Doentes com hipofunção da glândula salivar frequentemente relatam uma sede intensa e necessidade de beber com frequência que podem trazer problemas para dormir. Existe uma adaptação da dieta devida à dificuldade de engolir e também pela mudança no paladar. Essas mudanças dietéticas podem levar a deficiências e redução da capacidade mastigatória com atrofia dos músculos que não são mais utilizados. Devido à falta de lubrificação, também são relatados distúrbios da fala, dor, irritação e sensação de ardência na língua e nas mucosas que são mais suscetíveis a infeções fúngicas. Alguns doentes não conseguem mais usar as

próteses removíveis por falta de suporte. A saliva não é suficiente para proteger os dentes da atividade das cáries. A xerostomia tem consequências clínicas e na qualidade de vida dos doentes, podendo inclusive excluí-los para algumas atividades social^(7,25,27).

Assim, é importante para a saúde bucal e o bem-estar do doente prevenir a xerostomia induzida por RT⁽¹⁷⁻²⁴⁾.

5.2 – Transferência de glândula submandibular

O objetivo principal da técnica de transferência da glândula submandibular é de impedir a glândula contralateral das radiações, e assim prevenir o efeito indesejável que é a xerostomia.

A técnica é realizada na glândula submandibular localizada contralateralmente ao tumor. O protocolo indicado pelos Dr Seikaly e Dr Jha é descrito sumariamente abaixo^(14 - 16).

Em primeiro lugar é necessário fazer uma incisão do pescoço, desde o ponto mastoideu até a protuberância mentoniana, alguns centímetros abaixo do corpo mandibular. No plano subplástico são levantados os retalhos da pele do pescoço para permitir a exposição das estruturas e preservar o nervo auricular maior.

É realizado o esvaziamento seletivo do pescoço. Os gânglios linfáticos suspeitos e presentes nas áreas submentoniana e submandibular de nível 1 são removidos e congelados para avaliação. Se o cancro for detetado, a transferência é cancelada.

Depois é feita a identificação do nervo mandibular marginal e dos vasos faciais proximal e distal. Em seguida, liberta-se a glândula submandibular das outras estruturas, mas permanecendo presa aos seus vasos e a uma pequena porção da fáscia para facilitar a sutura subsequente.

O fluxo retrógrado é avaliado na artéria na ligadura da extremidade proximal e cortando levemente a artéria distal na ligadura. Se este fluxo estiver ausente, a transferência é interrompida. A montante dos ramos que irrigam e drenam a glândula, as artérias e veias faciais são ligadas e cortadas permitindo a vascularização contínua da glândula.

Liberta-se o ventre anterior do músculo digástrico das outras estruturas e separa-se o músculo milohioideo em dois para permitir o reposicionamento do canal e dos gânglios submandibulares.

Reposiciona-se e sutura-se a glândula submandibular entre os ventres anteriores dos músculos digástricos, no espaço submentoniano.

Os limites da glândula transferida são marcados com um fio de 25 mm, para facilitar a sua identificação durante a RT. A RT pode começar 4 a 6 semanas após a cirurgia.

5.3 – Transferência da glândula submandibular em comparação com outras técnicas para diminuir a xerostomia

Existem várias opções de prevenção e de tratamento para a xerostomia induzida por radiações como a utilização de substitutos salivares, sialalogs, a pilocarpina, citoprotetores como a amifostina, acupunctura e a radioterapia de intensidade modulada. Apresentam vários graus de sucesso não existindo assim, um tratamento padrão para todos os doentes^(32,33).

Em comparação com outros métodos, a prevenção com a TGSM é feita apenas uma vez. Uma operação única que adiciona 45 minutos à cirurgia para ressecção do tumor. É uma operação rápida e fiável^(13,16). Além disso, o tempo médio entre o diagnóstico histológico do cancro e o início da RT é em média de 2 a 4 semanas, pelo que o atraso não influencia na taxa de sobrevivência. As principais causas de atraso relatadas são atribuídas ao doente^(17,19).

A amifostina é um citoprotetor que penetra no núcleo das células e elimina os radicais livres e evita os danos causados pelas radiações ao ADN. É dispensado por via intravenosa, 15 minutos antes de cada sessão de RT, durante 6 minutos⁽³⁴⁾.

O método de prevenção, RTIM, foi desenvolvido a partir do princípio de que com uma dose menos difusa e mais concentrada no local do tumor, as estruturas saudáveis adjacentes são menos afetadas pelas radiações e mais preservadas^(18,23,35).

Quando a RT já foi realizada e os doentes relatam xerostomia, estão disponíveis alguns tratamentos, incluído sialogogos, como a pilocarpina, que estimulam os recetores colinérgicos que estão na superfície das glândulas, resultando na produção de saliva. Utiliza-se na forma de comprimidos para serem tomados diariamente⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Os substitutos da saliva são moléculas de ligação à água, como a carboximetilcelulose sódica ou as mucinas. Eles são disponibilizados em diferentes formas: líquido, gel ou óleo, dependendo das necessidades do doente. O spray de caramelo é o mais popular para o dia, a sua ação é direta, principalmente para a fonação, enquanto o gel terá um efeito mais longo, será dispensado à noite para uma melhor qualidade de sono⁽³⁹⁾.

A acupuntura é um dos métodos alternativos mais populares. Realiza-se em várias sessões: 2 series de 12 sessões de 20 minutos, num total de 8 horas mínimas. É minimamente invasivo, mas é caro. É necessário um profissional qualificado em medicina tradicional chinesa com bons conhecimentos anatómicos ^(40 - 42).

A técnica mais conveniente para o doente em termos de tempo é a TGSM, que leva só 45 minutos ou a RTIM que não altera o protocolo do ponto de vista do doente.

Em relação à avaliação da xerostomia, a amifostina, usada em menos de 50% dos casos tratados por RT, reduz temporariamente a incidência e a gravidade da doença ^(34,43 - 45), assim como os substitutos de saliva, que têm uma ação que dura pouco tempo após a aplicação local⁽³⁹⁾.

A RTIM conseguiu mostrar que pode reduzir a xerostomia em 36% dos casos em um ano⁽³⁵⁾. Por outro lado, a pilocarpina e a acupuntura, têm mostrado resultados convincentes na melhoria da incidência e da gravidade da xerostomia. Mas, para a acupuntura, os resultados permanecem controversos^(38,41,42).

Sobre a TGSM, os estudos incluídos relataram melhorias muito marcantes na incidência de xerostomia em comparação com os grupos sem esta intervenção. Além disso, podemos notar que em todos os estudos que contem este critério, há

uma diminuição no tempo de doença, variando para cerca de 10-15% dos casos de xerostomia severa/moderada em 60 meses pós-RT. Em comparação, o grupo controlo tem cerca de 75-79% de casos com doença severa/moderada^(18,20,21,23,24). A TGSM, portanto, melhora claramente a incidência e a gravidade da xerostomia e com um efeito durável.

A principal causa da xerostomia é a falta de saliva. O FS e a deglutição são critérios usados para avaliar a eficácia da TGSM em vários dos estudos incluídos^{18,20-23}.

Zhang et al., no seu estudo mostraram que o FS não diminuiu antes do início da RT no pós-operatório, e foi observada uma diminuição após 3 meses de RT. Isso confirma ser a RT que diminui o FS e que a cirurgia não tem impacto no fluxo da glândula transferida. E neste estudo vemos que 6 meses após a RT, o FS é recuperado, e 12 meses pós-RT é completamente reabilitada, não havendo diferença significativa com o fluxo pré-RT. Por outro lado, no grupo que fez a mesma RT, mas sem a TGSM prévia, o FS é reduzido a longo prazo após a RT⁽¹⁸⁾. O estudo de Scrimger et al., confirma os seus resultados com uma observação num grupo com TGSM, desta vez observando uma diminuição da função salivar após a cirurgia. Porém, 12 meses após a RT, os doentes recuperam 75% do nível pré-RT e o percentagem de doentes com disfunção moderada a grave da excreção salivar diminuiu de 6 a 12 meses⁽²³⁾.

Dois estudos apoiam os resultados precedentes com outros parâmetros: o peso da saliva e as funções de captura e excreção das glândulas transferidas. Pode-se observar que para as funções de captura e excreções, não há diferenças significativas entre os períodos pré e pós-operatório entre os grupos que tiveram TGSM e controlo. A partir de 3 meses pós-RT e seguintes o grupo com a transferência apresenta resultados significativamente melhores para esta função. Além disso, o peso da saliva, que é medido por bolas de algodão secas colocados no pavimento da boca durante 10 minutos é depois pesadas, é maior em todos os períodos pós-RT para o grupo que realizou a técnica de prevenção^(20,21). Esses resultados confirmam haver melhoria da função das glândulas salivares após a RT quando ocorre a TGSM e permanece por longo prazo.

A RTIM é o método de radiação no estudo de Scrimger et al. aplicado em todos os doentes. Agora é usado em 70 a 80% dos doentes tratados com RT para cancro da cabeça e do pescoço, mas não previne a degradação da função salivar como visto no estudo, os resultados são semelhantes ao estudo usando RT tradicional^(18,23,35). Alguns estudos demonstram que a adição de amifostina durante a RT permite um FS significativamente maior⁽³⁴⁾.

Os resultados da pilocarpina sobre o FS são mistos, alguns autores encontraram uma melhoria significativa no fluxo não estimulado 180 minutos após a administração, enquanto outros autores não encontram diferença significativa para este critério. O seu papel no FS permanece controverso^(36 – 38).

Os resultados para o uso da acupuntura também são controversos, havendo estudos que mostram que depois de 3 ou 6 semanas de tratamento, o FS começou a aumentar até se estabilizar no final de todas as sessões. Outros autores relataram resultados inconclusivos^(40 – 42).

Por outro lado, para o critério de deglutição essencial para facilitar a alimentação, no estudo de Rieger et al., a pilocarpina é comparada à técnica TGSM. Os testes foram realizados com diferentes composições de alimentos levando a uma necessidade crescente de saliva para a sua eliminação. Para os 3 alimentos, líquido, pudim e bolacha, 12 meses após a RT o grupo tratado com pilocarpina apresentou estase mais severa e maior necessidade de tempo para eliminar em comparação com o grupo de TGSM⁽²²⁾. Assim, a pilocarpina seria menos eficaz do que a TGSM para facilitar a deglutição pós-RT.

A melhora da deglutição está diretamente ligada à melhoria da qualidade de vida dos doentes. Esses são os constrangimentos que a xerostomia acarreta, como a necessidade de modificar a sua alimentação, a falta de saliva que é mais grave à noite provoca distúrbios do sono ou mesmo durante o dia irá causar problemas de fonação. Tudo isso levará alguns doentes a evitarem a vida social, conduzindo à depressão e à má qualidade de vida⁽⁷⁾.

Morand et al., no seu estudo relatam as queixas dos doentes que se submeteram a TGSM. A maioria relata um aumento de peso, há cerca de 30% dos

doentes com problemas dentários e muitos com boca seca. Mais raramente, mas mais seriamente, algumas pessoas precisam de uma prótese para se alimentar⁽¹⁷⁾.

Outros estudos incluídos complementam os seus resultados. Entre 3 meses e 60 meses após a RT há uma ligeira melhoria na taxa de cárie no grupo com glândula transferida, enquanto no grupo de controlo a taxa duplicou. Cerca de 80% dos doentes do grupo de controlo, relatam uma necessidade de beber para ajudar a mastigação por falta de saliva. Do outro lado, no grupo TGSM 20% dos doentes relatam esta necessidade e esta percentagem diminui com o tempo^(20,21). A mudança de sabor é restaurada duas vezes mais rapidamente para 78% dos doentes submetidos a TGSM.

Assim, os resultados para a técnica TGSM mostraram uma melhoria significativamente superior que os grupos controlos. Depois de 6 meses pós-RT, os resultados da cirurgia são quase semelhantes aos resultados obtidos antes da RT e da cirurgia.

A pilocarpina, relata resultados significativamente piores que o grupo da TGSM, 6 meses após a RT em relação à vida social, ganho de peso, boca seca e saliva espessa⁽²²⁾. O estudo de Scrimger com RTIM e TGSM concomitantes, relatam que os doentes antes de fazer a RT têm dificuldade em engolir e falta de saliva. Seis meses após RT eles ainda apresentam uma taxa muito elevada de dificuldades alimentares, o que é contrário aos resultados dos outros estudos⁽²³⁾.

Apesar da sua eficácia, os estudos incluídos relataram complicações e toxicidade devido à intervenção da TGSM. A complicação cirúrgica mais comum é o edema (13,6%) e foram relatados infeções locais e hematomas, bem como sialocele e seroma, como eventos isolados^(17,19,24). No estudo de Liu et al. um doente queixou-se 2 anos após a cirurgia, de dor nos fios que marcam os limites da glândula⁽²⁰⁾.

Quanto à toxicidade dessa intervenção, no pós-operatório ocorreram apenas leves toxicidades na glândula salivar, pele e mucosa, como sensibilidades pós-cirurgia. Foi durante e após a RT que as toxicidades pioraram, há casos de anorexia, pneumonia e edema^(23,24).

Por outro lado, o citoprotetor apresenta efeitos colaterais importantes que podem dificultar o tratamento, devido à falta de adesão. Foram relatados náuseas e vômitos graves, bem como hipotensão e alergia^(34,45).

5.4 – Limitações

Este trabalho apresenta algumas limitações. Há um número limitado de estudos completos sobre a TGSM, no intervalo de tempo escolhido. Mas para esta revisão sistemática, nós privilegiamos os artigos mais recentes para concordar com os conhecimentos atuais.

Os estudos incluídos, apresentam uma grande variedade de critérios diferentes para avaliar a TGSM, e é mais difícil fazer uma análise comparativa completa.

Alguns autores apresentam fatores variáveis para os estudos, como o tipo de radioterapia utilizada ou a dose de radiações fornecida. Isso pode alterar os resultados que precisaram de ser interpretados com prudência.

Os tamanhos das amostras são reduzidos, para confirmar os resultados encontrados é preciso fazer estudos com amostras maiores. Isso poderia ajudar quando, como neste estudo, há existência de divergências entre autores.

Para poder fazer uma comparação completa dos diferentes meios de prevenção e tratamento da xerostomia induzida por RT, seria melhor ter estudos que avaliam os mesmos critérios para cada método.

5. CONCLUSÕES

Essa revisão sistemática, permitiu analisar a influência da técnica da TGSM sobre a xerostomia pós-RT nos doentes atingidos de cancro da cabeça e do pescoço na sua globalidade.

Os resultados obtidos nos estudos incluídos mostram que a TGSM permite reduzir a xerostomia, numa única intervenção cirúrgica fiável. Em termos de comodidade, essa técnica é a mais eficiente para o doente. A TGSM demora pouco tempo, e os doentes relataram raramente complicações leves, como edema ou hematomas pós-cirurgia. Os estudos possibilitaram concluir que a TGSM melhora significativamente a incidência e a gravidade da xerostomia e com um efeito durável. Assim, com a correção do fluxo salivar que reaparece aos níveis normais ao longo dos anos há uma melhoria na qualidade de vida dos doentes. Podem recuperar uma vida social, alimentar-se sem a necessidade de água para ajudar a deglutir. A saúde bucal é melhorada com menos riscos de infeções e ocorrência de lesões de cáries.

A utilização da técnica de TGSM para prevenir a xerostomia induzida por RT parece segura e eficiente para o doente. No entanto, esta cirurgia limita-se aos estádios primários dos tumores, não podendo aplicar essa prevenção para todos os doentes.

O cancro da cabeça e do pescoço tendo mais incidência hoje em dia, o papel do médico dentista, será de detetar nos estádios iniciais os cancros que afetam o trato aerodigestivo superior, para permitir uma prevenção eficaz das suas complicações aos doentes.

6. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
3. Monteiro LS, Antunes L, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J Oral Pathol Med*. 2013 Apr;42(4):345–51.
4. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60–72.
5. Schwartz DL, Hayes DN. The Evolving Role of Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020 Feb;34(1):91–108.
6. Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resist Updat*. 2018 Sep;40:13–6.
7. Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Br Dent J*. 2013 Apr 27;214(8):387–93.
8. Jensen AB, Hansen O, Jørgensen K, Bastholt L. Influence of Late Side-Effects Upon Daily Life After Radiotherapy for Laryngeal and Pharyngeal Cancer. *Acta Oncol*. 1994 Jan;33(5):487–91.
9. Lalla R, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton L, Mohammadi K, et al. Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis*. 2017 Nov;23(8):1134–43.

10. Kałużny J, Wierzbicka M, Nogala H, Milecki P, Kopeć T. Radiotherapy induced xerostomia: Mechanisms, diagnostics, prevention and treatment – Evidence based up to 2013. *Otolaryngol Pol.* 2014 Jan;68(1):1–14.
11. Guchelaar H-J, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer.* 1997 Jul 7;5(4):281–8.
12. Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO), Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):1039–60.
13. Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular Gland Transfer: A New Method of Preventing Radiation-Induced Xerostomia: *The Laryngoscope.* 2001 Feb;111(2):347–52.
14. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, et al. Long-term Outcomes of Submandibular Gland Transfer for Prevention of Postradiation Xerostomia. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2004 Aug 1;130(8):956.
15. Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Liu R, McGaw T, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol.* 2003 Mar;66(3):283–9.
16. Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol.* 2000 Jan;46(1):7–11.
17. Morand GB, Madana J, Da Silva SD, Roskies M, Sultanem K, Black MJ, et al. Survival and quality of life in oropharyngeal cancer patients treated with primary chemoradiation after salivary gland transfer. *J Laryngol Otol.* 2016 Aug;130(8):755–62.

18. Zhang Y, Guo C-B, Zhang L, Wang Y, Peng X, Mao C, et al. Prevention of radiation-induced xerostomia by submandibular gland transfer. *Head Neck*. 2012 Jul;34(7):937–42.
19. Pang J, Ching HH, Sobel RH, Orosco RK, Califano JA, Wang RC, et al. Implementation of submandibular gland transfer: A multi-institutional study of feasibility and time to treatment. *Head Neck*. 2019 Jul;41(7):2182–9.
20. Liu X-K, Su Y, Jha N, Hong M-H, Mai H-Q, Fan W, et al. Submandibular salivary gland transfer for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with nasopharyngeal carcinoma: 5-Year outcomes. *Head Neck*. 2011 Mar;33(3):389–95.
21. Zhang X, Liu F, Lan X, Yu L, Wu W, Wu X, et al. Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized controlled study of 32 cases. *Radiat Oncol*. 2014 Dec;9(1):62.
22. Rieger JM, Jha N, Lam Tang JA, Harris J, Seikaly H. Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: Oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer. *Head Neck*. 2012 Feb;34(2):168–74.
23. Scrimger RA, Seikaly H, Vos LJ, Harris J, O’Connell D, Ghosh S, et al. Combination of submandibular salivary gland transfer and intensity-modulated radiotherapy to reduce dryness of mouth (xerostomia) in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2018 Nov;40(11):2353–61.
24. Jha N, Harris J, Seikaly H, Jacobs JR, McEwan AJB, Robbins KT, et al. A Phase II Study of Submandibular Gland Transfer Prior to Radiation for Prevention of Radiation-induced Xerostomia in Head-and-Neck Cancer (RTOG 0244). *Int J Radiat Oncol*. 2012 Oct;84(2):437–42.
25. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep;45(9):730–46.
26. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001 Feb;85(2):162–9.

27. Puy CL. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Clin Dent*. :7.
28. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000*. 2016 Feb;70(1):80–92.
29. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. 2015 Jun;60(6):863–74.
30. Wang Z-H, Yan C, Zhang Z-Y, Zhang C-P, Hu H-S, Kirwan J, et al. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: A longitudinal study. *The Laryngoscope*. 2009 Oct;119(10):1966–74.
31. Changes in the Submandibular Gland in Patients with Head and Neck Cancer After Radiation Therapy: A Preliminary Study. *Anticancer Res [Internet]*. 2017 May 29 [cited 2021 Sep 23];37(6). Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/37/6/3239.abstract>
32. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical Management of Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head-and-Neck Cancer Patients: Successes and Barriers. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Nov;78(4):983–91.
33. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;10(1):1–13.
34. Jellema AP, Slotman BJ, Muller MJ, Leemans CR, Smeele LE, Hoekman K, et al. Radiotherapy alone, versus radiotherapy with amifostine 3 times weekly, versus radiotherapy with amifostine 5 times weekly: A prospective randomized study in squamous cell head and neck cancer. *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):544–53.
35. Nutting C. Radiotherapy in head and neck cancer management: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S66–7.

36. Marchand DK, McCormack S. Pilocarpine for Radiotherapy-Induced Dry Mouth and Dry Eyes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [cited 2021 Sep 23]. (CADTH Rapid Response Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562831/>
37. Riley P, Glenny A-M, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. Cochrane Oral Health Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Jul 31 [cited 2021 Sep 23]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012744>
38. Cheng C-Q, Xu H, Liu L, Wang R-N, Liu Y-T, Li J, et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. J Am Dent Assoc. 2016 Apr;147(4):236–43.
39. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenger R. Different Saliva Substitutes for Treatment of Xerostomia Following Radiotherapy: A Prospective Crossover Study. Strahlenther Onkol. 2005 Apr;181(4):231–6.
40. Blom M, Dawidson I. Acupuncture Treatment of Patients with Radiation-induced Xerostomia. :9.
41. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. BMC Complement Altern Med. 2018 Dec;18(1):57.
42. Meng Z, Garcia MK, Hu C, Chiang J, Chambers M, Rosenthal DI, et al. Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma: Acupuncture for Prevention of Xerostomia. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3337–44.
43. Büntzel J, Küttner K, Fröhlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. Ann Oncol. 1998 May;9(5):505–9.



44. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III Randomized Trial of Amifostine as a Radioprotector in Head and Neck Cancer. :7.
45. Sasse AD, de Oliveira Clark LG, Sasse EC, Clark OAC. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol.* 2006 Mar;64(3):784–91.