

AÇÃO DELETÉRIA DA RADIAÇÃO IONIZANTE NAS GLÂNDULAS SALIVARES E SEU EFEITO NO FLUXO SALIVAR: REVISÃO DA LITERATURA.
DELETERIOUS ACTION OF THE IONIZING RADIATION IN THE SALIVARY GLANDS AND ITS EFFECT IN THE SALIVARY FLOW: REVIEW OF THE LITERATURE

Flávia Maria de Moraes Ramos¹
Solange Maria de Almeida²
Frab Norberto Bóscolo³
Pedro Duarte Novaes⁴

Endereço para correspondência:
Av. Limeira, 901, Caixa Postal 52
Areão, Piracicaba-SP CEP 13414-903
E-mail: flaviamaria@fop.unicamp.br
Fone: (19) 34125327
Fax: (19) 34125329

RESUMO

Os efeitos da radiação ionizante nas glândulas salivares são de particular interesse para a equipe oncológica, uma vez que a exposição a altas doses de radiação durante o tratamento radioterápico de malignidades da região de cabeça e pescoço, frequentemente acarreta em hipofunção salivar e modificações na composição da saliva, resultando em secura oral, dificuldades de deglutição e fala, além de uma maior susceptibilidade para o aparecimento de infecções. O real mecanismo do dano ainda é duvidoso. O objetivo neste estudo é fazer uma revisão da literatura, enfocando os possíveis mecanismos do dano envolvendo as glândulas salivares e a hipofunção salivar.

UNITERMOS: Radiação ionizante, Glândulas salivares, Protetores contra radiação, Vitamina E

ABSTRACT

The effect of ionizing radiation in the salivary glands are of particular interest for the oncologists, because exposition to high doses of radiation during the radiotherapeutic treatment for malignancies in the head and neck region, frequently causes salivary hypofunction and modifications in the salivary composition, resulting in oral dryness, difficulties to swallowing and speaking, beyond an increased in the susceptibility for the appearance of infections. The real mechanism of the damage is still undoubted. The aim of this study is to make a revision of the literature, being focused the possible mechanisms of the damage involving the salivary glands and the salivary hypofunction.

UNITERMS: Ionizing radiation, salivary glands, Radiation-protective agents

1 - Doutoranda em Radiologia Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

2 - Professora Livre Docente da disciplina de Radiologia Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP

3 - Professor Titular da disciplina de Radiologia Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

4 - Professor da disciplina de Histologia e Embriologia Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

INTRODUÇÃO

A irradiação para tratamento de malignidades na região de cabeça e pescoço é comumente utilizada e frequentemente resulta em complicações orais incluindo a perda de paladar, cáries dentárias, ulceração da língua e mucosa oral, além da sensação de boca seca ou xerostomia.

As glândulas salivares, muitas vezes, estão incluídas no campo de tratamento, o que acarreta injúria inevitável aos seus tecidos. Dependendo da dose e volume de tecido irradiado podem ser observadas alterações funcionais como a diminuição do fluxo salivar e a modificação da composição da saliva dentro da primeira semana de tratamento¹.

A qualidade de vida do paciente durante e após o tratamento é bastante importante. As equipes médicas e odontológicas, juntamente com o paciente, estão igualmente preocupadas com as seqüelas que o tratamento radioterápico pode produzir.

A secreção salivar é essencial para manutenção da saúde bucal, uma vez que a xerostomia acarreta uma série de efeitos colaterais secundários, levando a uma diminuição na proteção dos tecidos bucais contra injúrias, alterando a microbiota oral, aumentando o índice de cáries e a incidência de candidíase, além de dificultar a fala, mastigação e deglutição, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes^{2, 3}. O objetivo neste estudo é realizar uma revisão da literatura, enfocando os possíveis mecanismos do dano envolvendo as glândulas salivares e a hipofunção salivar.

REVISÃO DA LITERATURA

Hipóteses de Radiossensibilidade das Glândulas Salivares

Para explicar a maior radiossensibilidade da glândula parótida, Abok *et al*⁴ estudando o dano radioinduzido às células secretoras das glândulas submandibulares de ratos submetidos a uma dose de 50 Gy de radiação X na região de cabeça e pescoço, concluíram que metais pesados como o zinco, o manganês e o ferro são encontrados dentro dos componentes granulares de secreção das células serosas, estes promovem a indução da peroxidação lipídica sendo liberados no interior do citoplasma, potencializando o dano e a conseqüente autólise e morte celular.

Em virtude da hipótese da radiossensibilidade das glândulas parótidas estar relacionada à presença dos grânulos de secreção, Peter *et al*⁵ se propuseram a elucidar essa questão, avaliando simultaneamente o efeito da degranulação induzida pelo isoproterenol nas células acinares das glândulas salivares de ratos, usando os parâmetros de aberrações nucleares e lise celular. Os grupos irradiados receberam dose única localizada nas glândulas de 15Gy de radiação X. Após a irradiação a mesma seqüência de alterações morfológicas foram observadas em ambas as

glândulas: degranulação de células serosas, indução de aberrações nucleares, lise das células secretórias e recuperação. A degranulação das células acinares pelo isoproterenol pode não ter protegido o tecido contra o dano precoce morfológico radioinduzido, mas a recuperação da integridade tecidual pareceu acelerada na glândula parótida. A degranulação acinar induzida pelo isoproterenol não reduziu a morte precoce das células acinares, indicando que a radiossensibilidade do compartimento epitelial não está diretamente relacionada à presença dos grânulos de secreção.

Nagler *et al*⁶ estudaram o papel dos íons metálicos ferro e cobre no dano radioinduzido e avaliaram a possibilidade de alguma proteção às glândulas salivares parótida e submandibular de ratos. Foram utilizados 4 grupos: controle, grupo que recebeu injeção de salina, grupo que recebeu injeção de salina+pilocarpina e grupo que recebeu injeção de pilocarpina+ciclotidina administradas intraperitonealmente, 90 minutos antes da irradiação de 15 Gy de radiação X na região de cabeça e pescoço. Foi possível notar uma acentuada perda da função em ambas as glândulas salivares. A ciclotidina é um potente agente degranulador e conferiu 90% de proteção, enquanto que a pilocarpina resultou em apenas 13% de proteção às glândulas parótidas irradiadas. Na submandibular não houve proteção contra a perda de função salivar. A composição da saliva da parótida no grupo pilocarpina+ciclotidina estava acentuadamente rica em ferro, cobre, manganês e proteína, mas na submandibular nenhuma diferença foi encontrada. Os autores concluíram portanto, que a ciclotidina induz degranulação na parótida, mas não na submandibular, sendo bem provável que estes íons metálicos presentes na saliva estejam associados com a mobilização de grânulos de secreção das células serosas, promovendo reações de radicais livres que estão envolvidos no processo do dano tecidual.

Baseado no mecanismo de indução do dano por meio dos metais de transição e a relativa proteção das glândulas pela liberação destes íons antes da irradiação, Nagler *et al*⁷ avaliaram a capacidade protetora do Zn-DFO administrado previamente à irradiação e puderam constatar proteção parcial no peso glandular, no fluxo salivar e na composição química da saliva da parótida. Não houve alteração no conteúdo de proteína total, enquanto que em relação ao potássio foi observado um aumento na sua concentração para o grupo irradiado e irradiado tratado com Zn-DFO. Não foi observada proteção para a glândula submandibular. Os autores sugerem a existência de outro mecanismo de dano às glândulas submandibulares, não estando relacionado a presença dos íons metálicos nos grânulos de secreção.

Nagler² sugere que o mecanismo do dano radioinduzido e a maior sensibilidade da glândula parótida está relacionada aos íons metálicos de transição, como o ferro e o cobre. Estes íons acentuam o efeito letal que a radiação exerce no DNA, causando dano sub letal, que se manifesta e se torna letal tardiamente na fase reprodutiva. Os agentes de injúria são os íons metálicos, tais como o ferro e o cobre,

sendo bastante provável que a morte celular reprodutiva ocorra quando estes íons redox-ativos não estejam seqüestrados dentro dos grânulos, mas sim localizados em íntima proximidade ao DNA.

Efeitos da radiação ionizante no fluxo salivar

Mossman *et al*⁸ estudaram o efeito da radioterapia no fluxo salivar, na concentração de proteínas e na atividade de amilase salivar na glândula parótida de humanos submetidos à radioterapia com radiação γ por Co ⁶⁰. A análise da concentração de proteína total foi realizada por três métodos, os quais refletem diferentes propriedades de cada tipo de proteína. A avaliação foi realizada antes da radioterapia e em intervalos semanais. Os pacientes foram divididos em 03 grupos: irradiado, incluindo no campo de tratamento as glândulas parótidas (A); irradiado sem englobar a região da parótida (B) e o grupo controle não irradiado (C). Foi possível observar que antes do tratamento todos os parâmetros avaliados encontravam-se similares aos do grupo controle normais. No grupo A houve diminuição significativa no fluxo salivar e na taxa de proteína total na 1ª semana de tratamento. Para o grupo B a taxa de fluxo salivar, proteína total e atividade de amilase foram similares aos do grupo C antes e após 3 semanas de tratamento. Os autores sugerem que as proteínas salivares da parótida não são igualmente afetadas pelo tratamento radioterápico e que o método empregado mede diferentes características das moléculas protéicas.

Vissink *et al*⁹ avaliaram a relação dose-efeito na taxa de secreção salivar nas glândulas parótida e submandibular/sublingual de ratos após doses únicas que variaram de 5 a 20 Gy. Em todos os grupos a saliva foi coletada 4 dias antes, 1, 3, 6, 10 e 20 dias após a irradiação. A extensão das alterações observadas na quantidade de saliva foi dependente tanto da dose de radiação quanto do tempo pós-irradiação para ambas as glândulas. Uma observação notável foi a grande similaridade na resposta funcional tanto da parótida quanto da submandibular após a irradiação.

Levando-se em consideração a dose e a capacidade de recuperação das células acinares, Vissink *et al*¹⁰ avaliaram o efeito da dose única de 15 Gy de radiação X comparada com duas doses fracionadas de 7,5 Gy administradas em intervalos de tempo variáveis de 1, 2, 3, 6, 12, 24 e 168 horas, a fim de se determinar o dano precoce (0-6 dias) e tardio (6-30 dias) na função das glândulas salivares parótida e submandibular/sublingual de ratos após a radiação. A maior redução da função foi encontrada 30 dias após uma dose única de 7,5 e 15 Gy, sendo estatisticamente significativa apenas com 15Gy; a taxa de secreção estava reduzida tanto na parótida quanto na submandibular/sublingual. Nas doses fracionadas foi observada menor alteração nos tempos precoce e tardio, no fluxo salivar da parótida e submandibular nos intervalos de 2 -12 horas, com uma redução mínima no fluxo salivar no intervalo de 6 horas. A dose de radiação fracionada provocou uma menor alteração no fluxo salivar, no intervalo de 6 horas, para ambas as

glândulas. Os autores concluíram que as alterações agudas radioinduzidas na taxa de secreção pode ser reduzida pelo fracionamento da dose, sendo que no intervalo de 6 horas foram observados os melhores resultados.

Franzen *et al*¹¹ avaliaram os efeitos de diferentes doses de radiação na função da glândula parótida de pacientes que se submeteram à radioterapia para malignidades na região de cabeça e pescoço. Os grupos foram divididos de acordo com a dose recebida, sendo que o primeiro recebeu menos que 46 Gy, o segundo entre 47-52 Gy e o terceiro com dose total de 65 Gy ou mais. As amostras de saliva foram coletadas antes e semanalmente durante o curso do tratamento radioterápico. Inicialmente, já na primeira semana de tratamento, uma diminuição evidente na taxa de secreção salivar foi observada nos três grupos. As alterações encontradas ao final da radioterapia no 1º grupo foram continuamente melhoradas durante o acompanhamento de 18 meses. No 2º grupo a taxa de secreção salivar média foi de 21% e 25% em relação ao valor inicial, respectivamente aos 6 e 12 meses após o final do tratamento. Doses a partir de 65 Gy causaram depressão irreversível na função de uma vasta maioria de glândulas irradiadas.

Nagler *et al*¹² descreveram os parâmetros funcionais para as glândulas parótida e submandibular de ratos durante as primeiras 24 horas após uma dose única de radiação X de 15 Gy na região de cabeça e pescoço. Na parótida o fluxo salivar diminuiu tanto no grupo controle quanto no irradiado 0,5 a 4 horas após a irradiação, porém esta diminuição não foi estatisticamente significativa. Em 24 horas houve uma recuperação do fluxo salivar no grupo controle, porém no grupo irradiado a secreção salivar se apresentava significativamente reduzida. Não houve diferenças significantes na taxa do fluxo salivar da glândula submandibular entre os grupos irradiados e controle em qualquer dos tempos estudados.

No mesmo ano Nagler *et al*¹³ examinaram os efeitos de diferentes doses de radiação nas glândulas salivares maiores de ratos. Foram medidos os pesos glandulares total, peso corpóreo e saída de fluxo salivar no 3º e 40º dia após a irradiação com exposição aguda única de 2,5; 5; 7,5; 10 e 15 Gy de radiação. Houve uma redução tanto no peso das glândulas parótida e submandibular, quanto no peso corporal dos animais nos dois tempos avaliados, que se comportaram de maneira dose dependente. Foi observada também uma redução dose dependente na função da parótida 3 dias após a irradiação, sendo esta significativa somente com a dose de 15 Gy, em que o fluxo salivar foi reduzido em 69%. Na glândula submandibular, entretanto, não foi observada redução. No 40º dia, a redução no fluxo salivar estava presente em ambas as glândulas. Com uma dose de 15 Gy, o fluxo salivar da parótida foi reduzido em 56% quando comparado com o grupo controle. A redução máxima na função da submandibular foi encontrada com uma dose de 10 Gy, havendo diminuição de 56% quando comparada com o grupo controle.

Valdez *et al*¹⁴ avaliaram os efeitos diferenciais da radiação nas glândulas salivares maiores em 50 pacientes com xerostomia radioinduzida após dose média de 60Gy, comparando com pacientes sem sintomas pertencentes ao grupo controle e puderam constatar que a medida do fluxo salivar foi significativamente reduzida nos pacientes quando comparados com o controle.

Nagler *et al*¹⁵ avaliaram os efeitos da restrição da ingestão de água e ração na função salivar das glândulas parótida e submandibular/sublingual de ratos num período de duas semanas após exposição a uma dose única de 15 Gy de radiação X. O peso corpóreo e o fluxo salivar estimulado foram medidos 4, 8, 11 e 14 dias após a irradiação. Os animais foram divididos em 03 grupos: controle, irradiado e não irradiado cuja alimentação era semelhante àquela dos animais do grupo irradiado. Foi observado que o peso dos animais irradiados, bem como dos animais não irradiados, cuja alimentação era restrita, foi significativamente menor que o peso dos animais do grupo controle. O grupo controle apresentou ganho contínuo de peso nos dias do experimento. Os ratos irradiados e não irradiados cuja alimentação era restrita mostraram uma significativa redução do fluxo estimulado da parótida quando comparado com o grupo controle no 4º, 8º e 11º dia. No 14º dia foi observado um aumento na função salivar, e este não diferiu significativamente do grupo controle. Em geral, a função salivar da glândula submandibular/sublingual não foi significativamente afetada nos grupos avaliados, apenas o fluxo total do grupo irradiado no 11º dia foi significativamente menor do que no grupo controle. Os resultados desse trabalho sugerem que os efeitos precoces nas glândulas salivares são em parte resultantes da capacidade limitada de ingestão após a irradiação.

Coopes *et al*¹⁶ revisaram o conceito da degranulação dos ácinos avaliando a função das glândulas salivares após 1, 3, 6, 10 e 30 dias pós-irradiação. Os animais foram tratados previamente com drogas sialogogas isoladas ou em associação antes da irradiação local com dose única de 15 Gy de radiação X. A irradiação resultou num maior atraso para o início da salivação e diminuição do fluxo salivar tanto na parótida quanto na submandibular e sublingual. Os grupos irradiados e tratados previamente com isoproterenol e metacolina associada a fenilefrina, e apenas com fenilefrina apresentaram uma menor redução do fluxo salivar na glândula parótida, respectivamente em tempos precoces e tardios, quando comparado com o grupo apenas irradiado. Para a submandibular não houve alteração significativa precoce para a taxa do fluxo salivar após o tratamento prévio com os sialogogos. Nos tempos tardios a taxa de fluxo foi significativamente menos reduzida após o tratamento prévio à irradiação com fenilefrina e metacolina. Os autores puderam concluir que o tratamento com fenilefrina e em maior extensão metacolina mais fenilefrina, previamente à irradiação, protegeu ambas as glândulas parótida e submandibular do dano tardio radioinduzido, porém tal efeito não

estava atribuído à prévia degranulação das células secretoras, e sim devido à ativação de mensageiros relacionados aos receptores destas drogas.

Nagler *et al*¹⁷ avaliaram a taxa de fluxo salivar individual da parótida e submandibular aos 3, 6, 9 e 12 meses após doses únicas de radiação 2,5; 5; 7,5; 10 e 15 Gy de radiação X. Aos três meses houve uma redução significativa no fluxo salivar da parótida para doses iguais ou acima de 5 Gy. No período compreendido entre 6 e 9 meses também houve alteração, porém aos 12 meses todos os grupos mostraram reduções significantes na salivação da glândula parótida, incluindo uma redução média aproximada de 40% com uma dose única de 2,5 Gy, enquanto que para o grupo de 10 Gy esta média de redução foi de 80%. Para a submandibular o padrão dos efeitos da radiação foi similar, sendo que aos 12 meses a redução em média da taxa de fluxo variou de aproximadamente 40% para as doses de 2,5 Gy a 75% para as doses de 10Gy. Foi demonstrado claramente que quando avaliadas tardiamente (3-12 meses) ambas as glândulas salivares maiores apresentam dano funcional e estrutural dose-dependente similar.

Nagler¹⁸ estudou durante um ano os efeitos prolongados da irradiação de cabeça e pescoço em ratos. Para isto os animais foram irradiados com uma dose única de 2,5; 5; 7,5; 10 e 15 Gy de radiação X, sendo realizada avaliação histopatológica e investigação dos órgãos aos 2, 6 e 9 meses pós-irradiação. Os resultados nos três primeiros meses demonstraram uma redução dose-dependente no ganho de peso corporal nos animais 2,5-15Gy, acompanhados por mucosite oral, dermatites na pele, úlceras na língua, definhamento e morte de 40% dos animais irradiados com 15 Gy. Após esta fase inicial houve recuperação dos animais. A atrofia tanto na glândula parótida quanto na submandibular foi encontrada 6 meses após a irradiação. O autor concluiu portanto que o efeito da radiação é dose-dependente e é manifestado por uma deterioração crônica e prolongada, eventualmente resultando na morte do animal.

Coopes *et al*¹⁹ compararam a radiosensibilidade das glândulas parótida e submandibular de ratos após diferentes esquemas de tratamento radioterápico. Os animais foram divididos em quatro grupos: controle; irradiado com dose única de 15Gy; irradiado com dose convencional fracionada equivalente, totalizando uma dose de 32 Gy em 16 frações de 2Gy/dia, 5 vezes por semana; irradiado com dose de radiação fracionada de 32Gy em 16 frações de 2Gy, duas vezes por dia. Foram medidas a taxa de fluxo salivar, secreção de amilase salivar e histomorfologia das glândulas previamente e 1, 3, 6, 10, 22, 30, 38, 60, 120, 180 e 240 dias após a irradiação. Foi possível observar que após uma dose única de radiação, as glândulas parótida e submandibular apresentaram comportamento muito semelhante com redução do fluxo salivar, redução do peso glandular e do número de células acinares. Após o fracionamento da dose, a glândula submandibular se mostrou significativamente mais sensível do que a parótida, não sendo observadas diferenças entre os

esquemas de fracionamento. Diante dos resultados, os autores concluíram que a glândula submandibular é mais sensível quando avaliada tardiamente após o fracionamento da dose e isto pode ser devido ao fato de que esta glândula perde a capacidade de gerar células acinares a partir dos ductos intercalares.

CONCLUSÕES

Os efeitos observados nas glândulas salivares são evidentes horas após a exposição para os roedores e em humanos a hipofunção salivar é evidenciada logo na primeira semana de tratamento radioterápico;

As glândulas parótidas são particularmente mais sensíveis devido a sua constituição acinar puramente serosa, enquanto que a glândula submandibular por possuir ácinos do tipo seroso e mucoso apresenta menor grau de radiosensibilidade;

Doses únicas de radiação acarretam em um maior dano celular, enquanto que o fracionamento resulta em uma maior proteção;

A extensão das alterações observadas é dependente tanto da dose de radiação quanto do tempo de avaliação pós-irradiação para ambas as glândulas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Funegard U, Franzén L, Ericson TH, Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 1994; 30B: 230-233.
2. Nagler RM. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. *Oral Dis.* 2002; 8: 141-146.
3. Takagi K, Yamaguchi K, Sakurai T, Asari T, Hashimoto K, Terakawa S. Secretion of saliva in X irradiated rat submandibular glands. *Radiat Res.* 2003; 159: 351-360.
4. Abok K, Brunk U, Jung B, Ericsson J. Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland. *Virch Arch B Cell Pathol.* 1984; 45: 443-460.
5. Peter B, Van Waarde MAWH, Vissink A, s-Gravenmade EJ, Konings AWT. The role of secretory granules in radiation induced dysfunction of rat salivary glands. *Radiat Res.* 1995; 141: 176-182.
6. Nagler RM, Marmary Y, Fox PC, Baum BJ, Har-El R, Chevion M. Irradiation-induced damage to the salivary glands: the role of redox-active iron and copper. *Radiat Res.* 1997b; 147: 468-475.
7. Nagler RM, Marmary Y, Golan E, Chevion M. Novel protection strategy against X ray induced damage to salivary glands. *Radiat Res.* 1998b; 149: 271-276.
8. Mossman KL, Shatzman AR, Chenchark JD. Effects of radiotherapy on human parotid saliva. *Radiat Res.* 1981; 88:403-412.
9. Vissink A, s-Gravenmade EJ, Ligeon EE, Konings AWT. A functional and chemical study of radiation effects on rat parotid and submandibular/sublingual glands. *Radiat Res.* 1990; 124: 259-265.
10. Vissink A, s-Gravenmade EJ, Ligeon EE, Konings AWT. Effects of split dose X irradiation on rat salivary gland function. *Radiat Res.* 1991; 127: 52-57.
11. Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. *Eur J Cancer.* 1992; 28: 457-462.
12. Nagler RM, Baum BJ, Fox PC. Acute effects of X irradiation on the function of rat salivary glands. *Radiat Res.* 1993a; 136: 42-47.
13. Nagler RM, Baum BJ, Fox PC. Effects of X irradiation on the function of rat salivary glands at 30 and 40 days. *Radiat Res.* 1993b; 136: 392-396.
14. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25: 41-47.
15. Nagler RM, Baum BJ, Fox PC. A 2 week paired study of early X irradiation effects on rat major salivary gland function. *Arch Oral Biol.* 1996; 41(7): 713-717.
16. Coopes RP, Zeilstra LJW, Vissink A, Konings AWT. Sialogogue-related radioprotection of salivary gland function: the degranulation concept revisited. *Radiat Res.* 1997; 148: 240-247.
17. Nagler RM, Baum BJ, Miller G, Fox PC. Long-term salivary effects of single dose head and neck irradiation in the rat. *Arch Oral Biol.* 1998a; 43: 297-303.
18. Nagler RM. Extended-term effects of head and neck irradiation in a rodent. *Eur J Cancer.* 2001; 37:1938-1945.
19. Coopes RP, Vissink A, Konings AWT. Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibular glands after different radiation schedules. *Radiother Oncol.* 2002; 63:321-328.