

Velocidade do fluxo e pH salivar após radioterapia da região de cabeça e pescoço

Salivary flow rate and pH after radiotherapy of the head and neck region

Antonio Adilson Soares de Lima¹, Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo², Stella Maria Rigo Krapf³, Fabiany Rodrigues de Souza³

Resumo

A hipossalivação é uma seqüela provocada pelo tratamento radioterápico das neoplasias malignas da região da cabeça e pescoço e esta condição predispõe o paciente às lesões de cárie e infecções bucais. Este estudo avaliou o comportamento do fluxo e pH salivar num grupo de 42 indivíduos submetidos a tratamento radioterápico com dose diária de 200cGy por aproximadamente cinco semanas. Seis amostras de saliva total foram colhidas de maneira padronizada em cada indivíduo. A primeira amostra foi obtida antes do tratamento, a segunda durante e as demais por até seis meses após o tratamento ter sido encerrado. O fluxo salivar e o pH foram determinados através de métodos laboratoriais. Ao receberem a dose de 1500cGy, período que equivaleu ao oitavo dia de tratamento, o fluxo salivar dos indivíduos diminuiu em 50% ($p < 0,05$). Ao final do tratamento, a média observada para o fluxo foi de 0,33ml/min, o que representou uma redução de 79% ($p < 0,05$). O pH da saliva também diminuiu em função do tratamento radioterápico. A média do pH registrada antes do tratamento foi de 7,6 que diminuiu e manteve-se em 6,8 por até seis meses após o tratamento radioterápico ($p < 0,05$). Estes resultados demonstraram que a radioterapia quando aplicada na região da cabeça e do pescoço provoca uma redução progressiva no fluxo e pH salivar em função do tempo.

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço; Xerostomia; pH; Saliva.

¹ Professor Doutor Titular do Curso de Odontologia da PUCPR

² Professora Doutora Titular do Curso de Odontologia da PUCRS

³ Bioquímica do Hospital São Lucas da PUCRS

Trabalho realizado no curso de Odontologia da PUCPR

Endereço para correspondência: Prof. Dr. A.A.S.L. - Rua João Pontoni 120 apto. 104 Cristo Rei - 80050-490 Curitiba/PR . E-mail: adillima@terra.com.br

Abstract

The most common sequelae in head and neck cancer patients submitted to radiotherapy (60Cobalt) is post-irradiation hyposalivation. This leads to a change in oral physiology, and, as a consequence, the irradiated individual is susceptible to infections and caries lesions. The aim of this study was to evaluate the behaviour of stimulated whole saliva flow rate (SWSFR) during and after radiotherapy treatment for head and neck cancer by lateral opposed fields. Six samples of mechanically stimulated whole saliva were collected of each individual and evaluated by gravimetric method. The first sample was collected before radiotherapy; the second one after 1500cGy dose; the third one after the last dose of treatment and the remainder samples in intervals of subsequent two months up to six months after the end of treatment. The SWSFR decreased in 50% after a dose of 1500cGy (1/4 of received treatment). After radiation therapy, the SWSFR was 0,33ml/min and after six months was 0,20ml/min. These values represented, respectively, a decreasing in 64% and 78% of initial values (ANOVA, Tukey's Test $p < 0.05$). Based in these results, the authors concluded radiotherapy when applied in malign neoplasms of the head and neck region by lateral opposed fields was able to decrease significantly salivary flow rate. Intensive preventive dental care during and after radiotherapy seems to be an useful tool to avoid radiation caries and their complications.

Key words: Head and neck neoplasms; Xerostomia; pH; Saliva.

INTRODUÇÃO

A radioterapia é a modalidade terapêutica que utiliza as radiações ionizantes com o objetivo de destruir as células neoplásicas visando uma redução ou desaparecimento da neoplasia maligna. Esta modalidade, quando aplicada na região de cabeça e pescoço, dependendo da dose de irradiação, tempo de tratamento, volume do tratamento, dose de distribuição e do uso concomitante de outras terapias, pode produzir alterações reversíveis e irreversíveis nos tecidos. Os efeitos deletérios causados pela radioterapia considerados nesta região são aqueles que ocorrem nas glândulas salivares, ossos, dentes, mucosas da boca, músculos e articulações que combinam a perda de células e o dano na vascularização local¹⁻³.

Atualmente, já está praticamente comprovado que doses de radiação entre 1000 e 1500cGy de Co60 são capazes de danificar de tal forma o funcionamento da glândula salivar humana, que o indivíduo queixa-se de xerostomia já no início da segunda semana de um protocolo convencional de tratamento⁴. Em animais de laboratório, o efeito da dose ainda parece inconclusivo. Uma simples dose de 250cGy já é suficiente para provocar alterações significativas na fisiologia das glândulas salivares destes animais⁵, enquanto que, uma dose de 4000cGy induz danos irreversíveis às células secretoras⁶.

A hipossalivação é uma das seqüelas mais freqüentes e é definida como uma condição clínica caracterizada pela redução qualitativa e quantitativa do fluxo salivar. Quando a radioterapia é aplicada sobre as glândulas salivares e principalmente se a parótida estiver incluída

na área irradiada, observa-se que a produção de saliva torna-se comprometida. A hipossalivação quando pronunciada ocasiona danos na fisiologia bucal, tais como: dificuldade na mastigação, deglutição, fonação e um aumento na prevalência de infecções como a candidose, cárie e doença periodontal⁷. Tudo isto torna o indivíduo que foi irradiado um paciente de risco e que deverá ser submetido a um acompanhamento odontológico mais rigoroso.

Os relatos na literatura científica sobre as alterações quantitativas que ocorrem na saliva humana após a radioterapia de cabeça e pescoço, principalmente no Brasil, são escassos⁸. Vários estudos demonstraram que esta modalidade terapêutica empregada contra o câncer é capaz de induzir alterações significativas não somente no fluxo salivar, bem como, na concentração dos íons presentes na saliva⁹⁻¹⁷. Outro fato que permanece em discussão é saber se estas alterações salivares são temporárias ou definitivas. Sendo assim, realizamos este estudo objetivando descrever as possíveis alterações na velocidade do fluxo e pH da saliva total que ocorrem nos indivíduos portadores de câncer bucal e que receberam tratamento radioterápico padronizado na região de cabeça e pescoço.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi iniciado após seu protocolo ser submetido à apreciação e aprovação pela Comissão Científica da Faculdade de Odontologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Um total de cento e quatro indivíduos adultos, dos gêneros masculino e feminino, com idade variando en-

tre os 35 e 80 anos participaram deste estudo. Os indivíduos foram divididos em três grupos com um número mínimo de trinta pacientes em cada. O primeiro grupo (experimental) foi constituído por 42 pacientes portadores de neoplasia maligna na região da cavidade oral e/ou orofaringe submetidos a tratamento radioterápico. O segundo grupo, denominado grupo controle 01, constituiu-se de 32 indivíduos saudáveis, na mesma faixa etária do grupo anteriormente mencionado. O terceiro e último grupo foi denominado de grupo controle 02, também constituído por indivíduos portadores de neoplasia maligna na região da cavidade bucal e/ou orofaringe, e que, não haviam sido submetidos a nenhuma modalidade terapêutica até aquele momento. Este grupo foi idealizado para descartar a possibilidade da própria neoplasia ser capaz de causar algum dano na fisiologia das glândulas salivares.

Antes que os indivíduos do grupo experimental iniciassem o tratamento radioterápico, o exame clínico da cavidade bucal foi realizado além de obtida uma amostra de saliva total. Uma coleta de saliva total estimulada foi obtida durante o curso do tratamento radioterápico (dose de 1500cGy) e mais quatro coletas subsequentes, uma vez terminados o tratamento, totalizando assim, cinco coletas. Com o término do tratamento radioterápico, efetuou-se a primeira coleta de saliva total pós-tratamento e as três outras coletas subsequentes, a cada dois meses, totalizando-se, desta maneira, um período de observação de seis meses pós-radioterapia.

Cada paciente do grupo experimental foi submetido a tratamento radioterápico pela técnica dos campos paralelos, opostos e laterais, cuja área irradiada incluiu, além da região do tumor, os linfonodos cervicais e as glândulas salivares maiores. A dose de radiação total aplicada foi em torno dos 7000cGy, fracionada em doses de 180 a 200cGy/dia. Os aparelhos empregados no tratamento radioterápico eram unidades de teleterapia rotacionais por Cobalto 60 (d-fótons) com energia de 1,25 MeV.

As amostras de saliva total foram obtidas através do método de coleta Spitting¹⁸ e o fluxo salivar estimulado mecanicamente pela mastigação de um pedaço de látex.

A velocidade do fluxo salivar foi obtida através do método gravimétrico¹⁹ e avaliadas segundo os critérios de KRASSE (1988)²⁰. O pH salivar foi determinado pelo emprego dos indicadores vermelho de metila e azul de bromotimol, que permitem a diferenciação de valores de meia unidade entre 5 e 9.

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os valores da média e desvio-padrão da variável velocidade do fluxo salivar total estimulada (VFSE) para o grupo experimental. Podemos observar neste grupo que a VFSE antes do tratamento encontrava-se dentro da faixa de normalidade segundo os critérios estabelecidos por KRASSE (1988)²⁰, cuja média para esta variável foi de 0,92ml/min para o período. Após o início do tratamento, os valores médios para a VFSE começaram a diminuir. Ao se atingir a dose de 1500cGy, a média registrada foi de 0,46ml/min o que representa uma redução em cerca de 50% dos valores iniciais. Neste momento, os pacientes já se queixavam de xerostomia e de uma dificuldade para a percepção do paladar. Clinicamente, pode-se observar que a saliva tornou-se mais espessa, ou melhor, com um aspecto mais mucoso. Segundo o relato dos pacientes era mais difícil de degluti-la e de comer os alimentos mais secos e sólidos. Outro achado diz respeito à coloração da saliva dos indivíduos do grupo experimental, que assumiu um aspecto visual mais amarelado. Ao término do tratamento, a VFSE encontrava-se mais reduzida, cuja média encontrada foi em torno de 0,33ml/min, tendo uma redução de 64% dos valores iniciais. Neste momento, ao exame físico, a maioria dos pacientes apresentava as mucosas da cavidade bucal extremamente secas. De acordo com o relato dos pacientes esta secura bucal causava incômodo principalmente no período da noite. As amostras de saliva obtidas aos dois, quatro e seis meses após o término do tratamento radioterápico demonstraram que a VFSE continuava a diminuir gradativamente, cujas médias foram, respectivamente, 0,24ml/min, 0,19ml/min e 0,20ml/min. O que representou uma redução na VFSE

Tabela 1 - Média, desvio-padrão e coeficiente de variabilidade da velocidade do fluxo de saliva total estimulada em indivíduos submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço. Curitiba/PR, 2004.

Velocidade do fluxo salivar estimulado (ml/min)	Pré Radioterapia	Durante Radioterapia 15 Gy	Pós Radioterapia	2 meses Pós Radioterapia	4 meses Pós Radioterapia	6 meses Pós Radioterapia	Valor de p
Média	0,92	0,46	0,33	0,24	0,19	0,20	0,0000
Desvio-Padrão	0,63	0,45	0,18	0,19	0,17	0,20	-
CV	69,42	98,29	55,28	77,49	88,41	82,80	-

Fonte: Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, SERP e Hospital Santa Rita.

destes indivíduos em torno de 74 a 79%. Neste grupo de indivíduos, 90,4% queixaram-se de xerostomia e perda do paladar. Durante o acompanhamento clínico constatou-se que as mucosas permaneceram com aspecto visual bastante ressecado e atrófico, além de exibirem uma coloração mais avermelhada.

A tabela 2 demonstra a distribuição do número e percentual de indivíduos do grupo experimental segundo

a VFSE de acordo com os critérios da Classificação de KRASSE (velocidade normal, baixa e hipossalivação). Nela podemos observar que antes do início do tratamento radioterápico cerca de 40% dos indivíduos já apresentavam valores para VFSE num nível de xerostomia. À medida que o tratamento ocorreu, esta porcentagem elevou-se gradativamente até atingir 97,3%, mantendo-se neste nível por até seis meses depois.

Tabela 2 - Distribuição do número e percentual de indivíduos do grupo experimental segundo a classificação de KRASSE para a velocidade do fluxo salivar estimulado. Curitiba/PR, 2004.

VFSE (ml/min)	Grupo Experimental Pré	Grupo Experimental 1500cGy	Grupo Experimental Pós	Grupo Experimental 2 meses	Grupo Experimental 4 meses	Grupo Experimental 6 meses
< 0,7	17 (40,5%)	32 (82,05%)	35 (97,3%)	33 (94,3%)	35 (97,3%)	37 (97,4%)
≥ 0,7 e < 1	11 (26,2%)	4 (10,25%)	1 (2,7%)	2 (5,7%)	1 (2,7%)	1 (2,6%)
≥ 1	14 (33,3%)	3 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	42 (100%)	39 (100%)	36 (100%)	35 (100%)	36 (100%)	38 (100%)

Fonte: Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, SERP e Hospital Santa Rita.

pH SALIVAR

O pH da saliva dos indivíduos do grupo experimental sofreu uma redução significativa em função do tratamento empregado como podemos verificar através da tabela 3. Esta redução pouco ultrapassou a faixa de valores normais para esta variável, cujos valores considerados normais estão entre 6,1 e 8,0. Verificou-se neste grupo, valores abaixo dos índices normais apenas em dois indivíduos que exibiram pH salivar de 5,5. Os valores abaixo de 5,5 são considerados como pH crítico para que ocorra a desmineralização do esmalte dentário e tenham início as lesões de cárie que são freqüentemente observadas em pacientes irradiados.

O grupo experimental exibiu valor médio de 7,6 antes da radioterapia, no entanto, este valor diminuiu para 6,8 logo após receber a dose equivalente a 1500cGy, mantendo-se neste nível por até 2 meses após o término do tratamento. Quatro meses depois do tratamento o pH diminuiu ainda mais, alcançando o valor médio de 6,6 e novamente retornando a 6,8 quando esta variável foi avaliada seis meses após o término do tratamento. A análise de variância e o teste de Tukey determinaram que esta redução nos valores do pH salivar em função do tratamento radioterápico é estatisticamente significativa para $p < 0,05$ (tabela 3).

Tabela 3 - Média e desvio-padrão do pH da saliva total estimulada em indivíduos submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço. Curitiba/PR, 2004.

pH	Grupo Experimental Pré	Grupo Experimental 1500cGy	Grupo Experimental Pós	Grupo Experimental 2 meses	Grupo Experimental 4 meses	Grupo Experimental 6 meses	Valor de p
Média	7,6	6,8*	6,8*	6,8*	6,6*	6,8*	0,0000
Desvio- Padrão	0,63	0,8	0,8	0,8	0,6	0,5	
CV	8,22	11,68	11,83	11,74	10,45	7,76	

* Diferença estatística (ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas $p < 0,05$).

Fonte: Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, SERP e Hospital Santa Rita.

DISCUSSÃO

Estudos tentam estimar a frequência com que as manifestações estomatológicas ocorrem nos indivíduos submetidos às terapias contra o câncer. A hipossalivação figura com uma frequência de queixa em torno de 53%, 60% e 100%^{4, 11, 21}. No nosso estudo, trinta e oito dos quarenta e dois indivíduos avaliados, queixaram-se de uma sensação de boca seca já a partir da segunda semana do tratamento radioterápico, representando, desta maneira, um percentual de 90,4%. Esta discrepância entre os resultados observados neste trabalho quando comparados com os resultados da literatura podem ser em decorrência das diferentes metodologias empregadas.

Os resultados deste experimento comprovaram que uma dose de 1500cGy, que corresponde a oitava ou nona sessão do tratamento radioterápico, já é suficiente para reduzir a velocidade do fluxo salivar em cerca de 50%. Estes achados estão em concordância com os valores encontrados na saliva total humana dos estudos realizados por DREIZEN et al.⁹; KUTEN et al.¹¹; BUCHER et al.¹². Mesmo com o término do tratamento radioterápico, a velocidade do fluxo salivar do grupo experimental continuou a diminuir de forma gradativa por até seis meses. Os achados encontrados na literatura para esta variável demonstraram uma certa divergência. BERNHOFT e SKAUG¹⁰ observaram um decréscimo ainda maior no fluxo salivar ao final da radioterapia e trinta dias depois, cujas médias obtidas foram de 0,07 (ˆ81%) e 0,04ml/min (ˆ89%), respectivamente. MAKKONEN² percebeu reduções no fluxo salivar em torno de 71% após o tratamento radioterápico e de 92,8% seis meses depois. Já LIU et al.¹³ encontraram ao final, um mês e meio e seis meses após tratamento radioterápico, uma redução no fluxo salivar na ordem de 81%, 83,3% e 93,4%. Estes achados demonstram que o dano induzido pela irradiação ao parênquima da glândula salivar persiste, mesmo que a radioterapia tenha sido sustada. No entanto, não podemos deixar de acreditar que outros fatores possam participar como coadjuvantes neste efeito de redução da quantidade de saliva dos pacientes irradiados. Conforme afirmaram THIEL et al.²¹, os pacientes portadores de neoplasias malignas, em geral, são indivíduos de idade avançada, usuários de diversos tipos de medicações e que expressam uma alteração no seu estado nutricional. Todos

estes fatores podem contribuir para reduzir o fluxo salivar no indivíduo. Ao final do tratamento, quando os pacientes receberam em média uma dose final de 6800cGy, a média para a velocidade do fluxo salivar estimulado encontrou-se ainda mais reduzida, pois se registrou um decréscimo na ordem de 79% que persistiu pelo período de seis meses de pós-tratamento. LIU et al.¹³ e FUNEGARD et al.¹⁵ ao avaliarem o fluxo salivar de indivíduos que foram irradiados através de campos laterais, paralelos e oposto, notaram que há uma diminuição significativa na produção da saliva, podendo em alguns casos, ocorrer a ausência total de produção desta secreção. Tal fato acontece em virtude do dano irreversível provocado pelas doses empregadas no tratamento, que, geralmente variaram entre 6000 e 7000cGy. De acordo com VISSINK et al.⁶, as doses acima de 4000cGy já são suficientes para ocasionar profundas alterações no parênquima glandular, seguido por sua atrofia e fibrose.

Na distribuição do número de indivíduos do grupo experimental, segundo os valores registrados para a velocidade do fluxo salivar sob os critérios da classificação de KRASSE²⁰, notou-se que antes do início do tratamento radioterápico, somente 40% dos indivíduos apresentavam valores acima de 1 ml/min. Segundo MIRA et al.¹, indivíduos que possuem um fluxo salivar elevado antes de iniciarem a radioterapia, coincidentemente, apresentarão uma menor redução no seu fluxo salivar. D'HONDT et al.¹⁷ ao acompanharem 34 indivíduos sob tratamento radioterápico discordaram desta teoria. Ao final do tratamento radioterápico e até seis meses depois, nenhum paciente deste estudo apresentou a velocidade do fluxo salivar em valores considerados na faixa de normalidade. Cerca de 97% destes estavam incluídos na categoria de hipossalivação, ou seja, com uma média de velocidade do fluxo salivar em torno de 0,20 ml/min. Sendo assim, os achados deste estudo corroboram com D'HONDT et al.¹⁷ reforçam que não há relação de um menor dano ao funcionamento do parênquima glandular naqueles indivíduos que apresentavam um fluxo salivar elevado antes do tratamento radioterápico.

Alterações significativas nos valores do pH após os indivíduos receberem a dose de 1500cGy também foram evidentes neste trabalho. O pH da saliva está diretamente relacionado com a concentração de

bicarbonato salivar, de tal forma que, à medida que o fluxo salivar aumenta, a concentração deste íon também se eleva e o reflexo é um pH salivar mais alto²². Na saliva não estimulada, o pH é em torno de 7,8. Entretanto, valores mais elevados podem ser encontrados a medida em que a saliva entra em contato com a atmosfera, através da perda de CO₂. LESLIE e DISCHE¹⁶ observaram que o pH da saliva estimulada de glândulas parótidas irradiadas diminuíram de 7,4 para 6,98. A análise do pH do grupo experimental deste estudo demonstrou um comportamento semelhante para esta variável, pois a média registrada antes do tratamento radioterápico foi de 7,6, baixando para 6,89 após os indivíduos receberem a dose de 1500cGy e manteve-se neste nível por até seis meses depois. Observou-se apenas dois indivíduos do grupo experimental com valores do pH salivar dentro da chamada faixa de "pH crítico". No entanto, seis meses após a radioterapia nenhum paciente apresentou valores abaixo de 6,0.

Com base nos resultados obtidos pode-se considerar que a radioterapia por Co60 uma vez empregada no combate aos tumores malignos sediados na região da cabeça e pescoço é capaz de induzir alterações significativas sobre a velocidade do fluxo e pH da saliva total humana a partir da dose de 1500cGy. Estas alterações ocorridas poderão ser de caráter transitório ou permanecerem por mais de seis meses. Além disso, descartamos a possibilidade de um tumor sediado na cavidade bucal, desde que não esteja envolvendo as glândulas salivares maiores, ser capaz de comprometer a fisiologia destas glândulas.

CONCLUSÃO

A Radioterapia por Cobalto60 quando usada na região da cabeça e pescoço é capaz de provocar uma redução significativa e progressiva no pH e na velocidade do fluxo de saliva total estimulada ($p < 0,05$).

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de Doutorado ao autor Antonio Adilson Soares de Lima. Ao Laboratório de Bioquímica e ao SERP - Serviço de Radioterapia - do Hospital São Lucas da PUCRS e ao Serviço de Radioterapia do Hospital Santa

Rita no Complexo Hospitalar Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

1. Mira JG, Fullerton GD, Wescott WB. Correlation between initial salivary flow rate and radiation dose in the production of xerostomia. *Acta Radiol Oncol.* 1982;21(3):151-4.
2. Makkonen TA. Studies on oral complications of head and neck cancer radiotherapy. *Proc Fin Dental Soc.* 1988;84(4-5):1-111.
3. Jansma J. Oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy. Course, prevention and management of radiation caries and others complications [thesis]. Groningen: Riksuniversiteit Groningen; 1991.
4. Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol.* 1987;26:307-12.
5. Nagler RM, Baum BJ, Miller G. Long-term salivary effects of single-dose head and neck irradiation in the rat. *Archs Oral Biol.* 1998;43:297-303.
6. Vissink A, Panders AK, Gravenmade J, Vermey A. The causes and consequences of hyposalivation. *Ear Nose Throat J.* 1988;67:166-76.
7. Atkinson JC, WU AJ. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. *J Am Dent Assoc.* 1994;125:409-16.
8. Matos IS, Silva IL, Agra CM. Avaliação do fluxo salivar em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev Fac Odont UFBA.* 1994/5;14:6-10.
9. Dreizen S, Brown LR, Handler S. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effects on salivary and serum electrolytes. *Cancer.* 1976;38:273-8.
10. Bernhoft CH, Skaug N. Oral findings in irradiated edentulous patients. *Int J Oral Surg.* 1985;14:416-27.
11. Kuten A, Ben-Aryeh H, Berdicevsky I. Oral side effects of head and neck irradiation: correlation between clinical manifestations and laboratory data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(12):401-5.
12. Bucher JA, Fleming TJ, Fuller LM. Preliminary observations on the effect of mantle field radiotherapy on salivary gland flow rates in patients with Hodgkin's disease. *J Dent Res.* 1988;67(2):518-21.
13. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 an 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(6):724-9.
14. Franzén L, Funegard U, Ericson TH. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer.* 1992;28(2/3):457-62.
15. Funegard U, Franzén L, Ericson TH. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and

- neck cancer. *Oral Oncol.* 1994;30B(4):230-3.
16. Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 1994;30:26-32.
17. D'Hondt E, Eisbruch A, Ship JA. The influence of pre-radiation salivary flow rates and radiation dose on parotid salivary gland dysfunction in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers. *Spec Care Dent.* 1998;18(3):102-8.
18. Navazesh M. Method for collecting saliva. In: *Saliva as a diagnostic fluid.* *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694:72-7.
19. Banderas Tarabay JA, González-Begne M, Sánchez-Garduño M, Millan Cortez E, Lopez Rodríguez A, Vilchis Velazquez A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Publica Mex.* 1997;39:433-41.
20. Krasse B. Risco de cárie: um guia prático para avaliação e controle. 2a ed. São Paulo: Quintessence Books; 1988.
21. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res.* 1988;108:205-26.
22. Suddick RP, Hyde RJ, Feller RP. Saúde bucal, água e eletrólitos salivares. In: Menaker L, Morhart RE, Navia JM. *Cáries dentárias: bases biológicas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1984. p. 118-31.