

Émille Dalbem Paim^{1,2} 
 Monalise Costa Batista Berbert² 
 Virgilio Gonzales Zanella¹ 
 Fabricio Edler Macagnan² 

Estimulação elétrica no tratamento da hipossalivação induzida pela radioterapia

Electrical stimulation in the treatment of radiotherapy-induced hyposalivation

Descritores

Xerostomia
 Neoplasias de Cabeça e Pescoço
 Radioterapia
 Fonoaudiologia
 Oncologia

Keywords

Xerostomia
 Head and Neck Neoplasms
 Radiotherapy
 Speech, Language and Hearing Sciences
 Oncology

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos da eletroestimulação sobre o fluxo salivar de pacientes com hipossalivação induzida por radioterapia em região de cabeça e pescoço. **Estratégia de pesquisa:** Utilizaram-se as bases de dados Medline (via Pubmed), Cochrane Library, Scopus e Lilacs. **Critérios de seleção:** Foram selecionados os ensaios clínicos que avaliaram objetivamente o fluxo salivar, publicados nos últimos 10 anos em português, inglês ou espanhol. **Análise dos dados:** Para avaliação metodológica dos estudos, foi utilizada a escala PEDro. **Resultados:** A estratégia de busca resultou em 21 publicações, sendo que 17 foram excluídas, selecionando-se assim 4 artigos. Os estudos incluídos contaram com um total de 212 participantes, sendo que todos demonstraram aumento do fluxo salivar, tanto por meio do método de eletroacupuntura quanto pela estimulação aplicada diretamente sobre as glândulas salivares. A pontuação obtida por meio da escala PEDro foi baixa, evidenciando qualidade metodológica baixa e com consideráveis riscos de viés. **Conclusão:** os estudos incluídos demonstram o potencial clínico da TENS no aumento do fluxo salivar de pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT.

ABSTRACT

Purpose: To analyze the effects of electrical stimulation on the salivary flow of head and neck cancer patients with radiotherapy-induced hyposalivation. **Research strategies:** Searches were made in the Medline (via Pubmed), Cochrane Library, Scopus and Lilacs databases. **Selection criteria:** Selection included clinical trials that evaluated salivary flow objectively, published in the last 10 years in either Portuguese, English or Spanish. **Data analysis:** The PEDro scale was used for the methodological evaluation of the studies. **Results:** The search strategy resulted in 21 publications, 17 of which were excluded, hence there were 4 articles left. The included studies had a total of 212 participants, all of whom had an increase in salivary flow, both through the electroacupuncture method and direct application on the salivary glands. The score obtained through the PEDro scale was low, evidencing questionable methodological quality and risk of bias. **Conclusion:** The included studies demonstrate the clinical potential of TENS to increase the salivary flow of head and neck cancer patients treated with RT.

Endereço para correspondência:

Émille Dalbem Paim
 Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA
 Rua Sarmento Leite, 245, Centro Histórico, Porto Alegre (RS), Brasil, CEP: 90050-170.
 E-mail: fono.emille@yahoo.com.br

Recebido em: Agosto 01, 2018

Aceito em: Janeiro 10, 2019

Trabalho realizado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA - Porto Alegre (RS), Brasil.

¹ Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

² Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA - Porto Alegre (RS), Brasil.

Fonte de financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflito de interesses: nada a declarar.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é uma modalidade terapêutica utilizada com frequência no tratamento de tumores de cabeça e pescoço de forma exclusiva, neoadjuvante ou adjuvante à cirurgia, podendo ainda ser associada à quimioterapia⁽¹⁾. A evolução da técnica de radioterapia a partir da associação aos exames de imagem e do aprimoramento dos sistemas de planejamento e cálculo de distribuição de doses resultou na redução dos para-efeitos ocasionados pelo tratamento^(1,2).

Contudo, a irradiação de tecido sadio adjacente ao tumor implica danos teciduais que podem causar inúmeras disfunções agudas e crônicas, dentre elas a redução do fluxo salivar. Comumente as alterações do funcionamento das glândulas salivares se manifestam em diferentes graus de disfunção que podem gerar sequelas persistentes e ocorrem de forma relacionada ao regime e à dose de radiação empregada⁽³⁻⁷⁾.

A hipossalivação é uma disfunção que pode acontecer quando as glândulas salivares estão no campo irradiado e ocorre quando a saliva perde sua propriedade lubrificante, tornando-se aderente aos dentes e à mucosa⁽⁷⁾. A sensação de boca seca, denominada xerostomia, muitas vezes presente, normalmente é observada em doses acumuladas de irradiação superiores a 1000 cGy^(8,9). Os ácinos salivares são altamente radiosensíveis, de maneira que a radioterapia pode culminar em apoptose, necrose, sinalização prejudicada entre célula e receptor, inflamação, edema e alterações vasculares⁽⁷⁻¹⁰⁾.

O relato de xerostomia quando as glândulas salivares estão localizadas no campo de irradiação varia de 94% a 100%, com queda acentuada quando utilizada a RT tridimensional de intensidade modulada^(7,11). Esta disfunção reduz a qualidade de vida, pois influencia negativamente a função de deglutição, principalmente por prejudicar a preparação do bolo alimentar, do mesmo modo interfere na fala e mastigação, pois tais atividades demandam de saliva para lubrificação, execução e proteção, podendo ocasionar alterações orais graves a longo prazo⁽¹²⁻¹⁵⁾. Uma pesquisa identificou redução de cerca de 50% da quantidade de saliva em 10Gy, sendo que já havia queixa de xerostomia e diminuição do paladar além do aumento da viscosidade da saliva que a tornava mais difícil de deglutir⁽¹⁶⁾.

As alternativas terapêuticas para aumentar o fluxo salivar incluem medicamentos, estimulação mecânica, estimulação gustatória e estimulação elétrica^(17,18). O mecanismo pelo qual a corrente elétrica age na função das glândulas ainda não é claro, porém acredita-se que o nervo aurículo temporal esteja envolvido no processo por meio de um mecanismo reflexo entre as vias aferentes, que conduzem os impulsos elétricos para os núcleos salivares (centro da salivação) na medula, e eferentes do sistema de controle da salivação^(19,20). A aplicabilidade desta abordagem terapêutica vem sendo estudada desde 1986, na qual a estimulação elétrica gerou resultados positivos no fluxo salivar⁽²¹⁾, mesmo com dispositivos com tecnologia inferior aos disponíveis atualmente.

É provável que a falta de conhecimento acerca do mecanismo de ação da eletroestimulação sobre a função das glândulas salivares e a complexa gama de variedade em relação às possíveis formas

de gerar um pulso elétrico sejam os dois principais fatores que justificam a falta de consenso sobre o uso da eletroterapia como forma de tratamento da hipossalivação.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão foi analisar os efeitos da eletroestimulação sobre o fluxo salivar de pacientes com hipossalivação induzida por radioterapia em região de cabeça e pescoço.

MÉTODO

Estratégia de busca

Trata-se de uma revisão da literatura, desenvolvida de acordo com as diretrizes do protocolo Prisma⁽²²⁾, desenhada para avaliar as evidências sobre o uso da eletroestimulação como tratamento da hipossalivação induzida pela RT na região de cabeça e pescoço.

A busca foi realizada nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *Cochrane Library* (registro central de ensaios clínicos randomizados), *Scielo* e *Lilacs* até a data de 20 de janeiro de 2018. Foram utilizados os *Mesh Terms* descritos no Quadro 1.

Crítérios de seleção

A seleção dos estudos iniciou-se pela análise dos títulos, com exclusão daqueles que não apresentavam relação com as palavras-chave definidas pela estratégia de busca. Foram excluídas também as publicações duplicadas, bem como os estudos publicados em línguas diferentes do português, espanhol e inglês.

A partir da leitura do resumo, foram selecionados apenas ensaios clínicos e estudos de intervenção que avaliaram o efeito da estimulação elétrica sobre o fluxo salivar de pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, publicados nos últimos 10 anos. Os estudos que não apresentaram informações suficientes no resumo também foram incluídos na análise completa do texto.

Os artigos analisados na íntegra e de acordo com os critérios de elegibilidade foram incluídos. Foram extraídas, na leitura completa dos estudos, as seguintes informações: características da amostra, desenho dos estudos, métodos de avaliação, protocolo de intervenção e os efeitos sobre o fluxo salivar (Tabelas 1 e 2). A seleção dos artigos foi definida por dois avaliadores independentes e as diferenças entre os revisores foram solucionadas por consenso.

Análise dos dados

A escala PEDro foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos^(23,24). Para pontuar nos critérios da escala, as informações deveriam ser claras e objetivas, caso contrário a pontuação seria considerada nula. A avaliação foi realizada por três pesquisadores independentes e os resultados estão expressos no Quadro 2.

Quadro 1. Estratégia de busca

1 - Paciente	Radiotherapies OR Radiation Therapy OR Radiation Therapies OR, Therapies OR Radiation OR Therapy OR Radiation OR Radiotherapy OR Targeted OR Radiotherapies OR Targeted OR Targeted Radiotherapies, Radiation Therapy OR Targeted OR Targeted Radiotherapy OR Targeted Radiation Therapy OR Radiation Therapies OR Targeted OR Targeted Radiation Therapies OR Therapies OR Targeted Radiation OR Therapy OR Targeted Radiation
2 - Intervenção	"Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" [MESH] OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Electrical Stimulation, Transcutaneous" OR "Stimulation, Transcutaneous Electrical" OR "Transcutaneous Electrical Stimulation" OR "Percutaneous Electric Nerve Stimulation" OR "Percutaneous Electrical Nerve Stimulation" OR "Transdermal Electrostimulation" OR "Electrostimulation, Transdermal" OR "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation" OR "Transcutaneous Nerve Stimulation" OR "Nerve Stimulation, Transcutaneous" OR "Stimulation, Transcutaneous Nerve" OR "Electric Stimulation, Transcutaneous" OR "Stimulation, Transcutaneous Electric" OR "Transcutaneous Electric Stimulation" OR "TENS" OR "Analgesic Cutaneous Electrostimulation" OR "Cutaneous Electrostimulation, Analgesic" OR "Electrostimulation, Analgesic Cutaneous" OR "Electroanalgesia" OR "Electric Stimulation"[Mesh] OR "electric stimulation" OR "Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulations" OR "Stimulation, Electrical" OR "Stimulations, Electrical" OR "Stimulation, Electric" OR "Electric Stimulations" OR "Stimulations, Electric" OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy" OR "Stimulation Therapy, Electric" OR "Therapeutic Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulation, Therapeutic" OR "Stimulation, Therapeutic Electrical" OR "Therapy, Electric Stimulation" OR "Electrotherapy" OR "Therapeutic Electric Stimulation" OR "Electric Stimulation, Therapeutic" OR "Stimulation, Therapeutic Electric" OR "Electrical Stimulation Therapy" OR "Stimulation Therapy, Electrical" OR "Therapy, Electrical Stimulation" OR "Electroacupuncture" [Mesh] OR "Electro-acupuncture"
3 - Comparador	Não foram comparados diferentes tratamentos
4 - Desfecho	Xerostomias OR Hyposalivation OR Hyposalivations OR Asialia OR Asialias OR Mouth Dryness OR Dryness OR Mouth
Busca	1 e 2 e 4

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão

Autor/Ano	Desenho do estudo	N pacientes	Tempo de término da RT	Dose utilizada na RT	Método de irradiação utilizada na RT	Parâmetros da corrente elétrica utilizada na Intervenção terapêutica	N de intervenções realizadas no tratamento	Posicionamento dos eletrodos durante o tratamento por eletroestimulação
Wong et al. ⁽²⁵⁾	ECR	96 62/h 11/m	≥3 meses	?	?	TENS - acupuntura, 250mS, 4Hz, 20 minutos	2x/semana 12 semanas 24 sessões	Sp6, St36, LI4 (ativos) e CV24 (inativo)
Wong et al. ⁽²⁶⁾	ECR	46	?	>50Gy	RT radical	TENS - acupuntura, 250mS, 4Hz, 20 minutos	2x/semana 12 semanas 24 sessões	Grupo A Sp6, St36, LI4 (ativos) e CV24 (inativo) Grupo B Sp6, St36, P6 (ativos) e CV24 (inativo) Grupo C Sp6, St5 e 6, P6 (ativos) e CV24 (inativo)
Lakshman et al. ⁽²⁷⁾	EI	40	?	?	?	TENS, 50Hz	?	Parótidas, bilaterais
Vijayan et al. ⁽²⁸⁾	EI	30 22/h 8/m	3 meses	60/70Gy	IMRT	TENS, 50hz 250ms	1x	Parótidas, bilaterais

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; EI = estudo de intervenção não controlado; RT = Radioterapia; IMRT = radioterapia com intensidade modulada; TENS = *transcutaneous nerve stimulation*; Sp6, St36, CV24, LI4, St5 e P6 = localização dos diferentes pontos de acupuntura (para uma revisão, veja os artigos citados na revisão); ? = dados não apresentados; N = número

Tabela 2. Efeito dos diferentes tipos de eletroestimulação sobre o fluxo salivar

Autor/Ano	Grupos	Momento da avaliação	Fluxo salivar (mL/min)	Δ fluxo salivar (mL/min)	$\Delta\%$	Desfecho
Wong et al. ⁽²⁵⁾	GI (n=73)	Início	NE (I) = 1,2 E (I) = 2,4	-	-	Não houve efeito significativo quando comparado à primeira sessão, mas os valores do fluxo salivar são normais em todas as avaliações
		16ª semana	NE (F) = 1,3 E (F) = 2,7	0,10 0,30	8% 11%	
		24ª semana	NE (F) = 1,3 E (F) = 2,9	0,10 0,20	8% 17%	
		36ª semana	NE (F) = 1,3 E (F) = 3,0	0,10 0,60	8% 20%	
		60ª semana	NE (F) = 1,4 E (F) = 2,9	0,20 0,20	15% 7%	
Wong et al. ⁽²⁶⁾	GI A (n=13)	Início	NE (I) = 0,26 E (I) = 1,07	-	-	A TENS aumentou o fluxo salivar após 3 meses do término da RT
	GI B (n=10)	12ª semana pós-término da RT	E (I) = 0,26 E (F) = 1,33 NE (I) = 0,10 NE (F) = 0,36	1,07* 0,26*	80% 72%	
	GI C (n=14)	24ª semana pós-término da RT	NE (F) = 0,37 E (F) = 1,61	0,11 0,54	30% 33%	
Lakshman et al. ⁽²⁷⁾	GI (n=10)	Após 4 semanas de término da RT	E (I) = 0,55 E (F) = 0,57	0,02	4%	A TENS não alterou significativamente o fluxo salivar
		Antes da RT	E (I) = 0,84 E (F) = 1,62	0,78*	95%	Houve aumento significativo do fluxo salivar após o uso diário de TENS durante a RT
	GI (n=10)	3ª semana de RT	E (I) = 0,56 E (F) = 1,38	0,82*	146%	
		6ª semana de RT	E (I) = 0,70 E (F) = 1,27	0,57*	71%	
GC (n=10)	Após 1 mês de RT	E (I) = 0,82 E (F) = 1,64	0,82*	100%		
	-	E (I) = 0,61 E (F) = 1,65	1,04*	170%	No grupo controle (indivíduos saudáveis), a TENS aumentou significativamente o fluxo salivar	
Vijayan et al. ⁽²⁸⁾	GI (n=30)	Após a RT	NE (I) = 0,05 NE (F) = 0,12	0,06*	130%	A TENS aumentou o fluxo salivar após uma única aplicação

*estatisticamente significativa ($p < 0,05$)**Legenda:** GI = grupo intervenção; GC = grupo controle; E = avaliação do fluxo salivar estimulado (ácido cítrico); NE = avaliação do fluxo salivar não estimulado; I = inicial; F = final; TENS = transcutaneous nerve stimulation; RT = radioterapia**Quadro 2.** Avaliação da qualidade metodológica dos artigos conforme a escala PEDro⁽²²⁾

CLASSIFICAÇÃO PEDro/ ARTIGOS		Wong et al. ⁽²⁵⁾	Wong et al. ⁽²⁶⁾	Lakshman et al. ⁽²⁷⁾	Vijayan et al. ⁽²⁸⁾
Validade Externa (Máx = 1)	1 Critério de inclusão	S	N	S	S
	2 Alocação aleatória	S	N	N	N
Validade Interna (Máx = 8)	3 Alocação secreta	N	N	N	N
	4 Grupo semelhante no início do estudo	S	N	S	S
	5 Cegamento dos participantes	N	N	N	N
	6 Cegamento dos terapeutas	N	N	N	N
	7 Cegamento da avaliação	N	N	N	N
	8 Análise de 85% da amostra	S	S	S	S
	9 Análise de intenção de tratamento	N	N	N	N
Interpretação dos desfechos (Máx = 2)	10 Comparação entre grupos	S	S	N	N
	11 Medidas de tendência central e de dispersão	N	S	S	S
Total de pontos (Máx = 11)	-	5	3	4	4

Legenda: S = sim; N = não; Máx = máximo

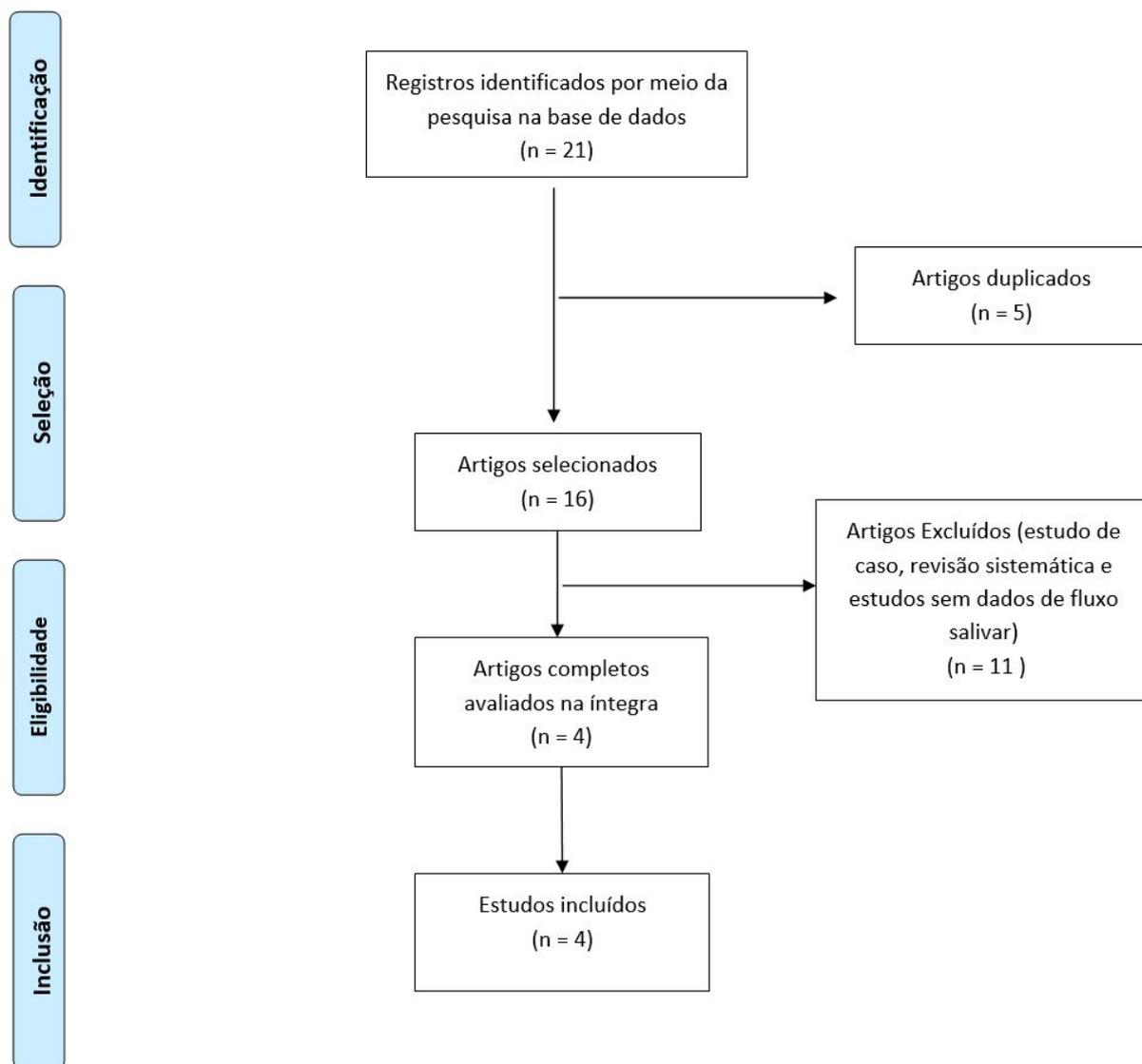


Figura 1. Diagrama conforme as diretrizes do protocolo Prisma. Fonte: Flow Diagram (Prisma 2009)⁽²¹⁾

RESULTADOS

A estratégia de busca preconizada resultou em 21 publicações, sendo que 5 foram excluídas por duplicação e 11 por se tratarem de revisão sistemática, estudo de caso ou por falta de mensuração do fluxo salivar. Sendo assim, 4 artigos foram selecionados, analisados e incluídos nesta revisão conforme exposto na Figura 1.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos demonstra (Quadro 2) que, de modo geral, os estudos atingiram baixa pontuação na escala PEDro. Houve baixa pontuação nos aspectos relacionados à validade interna, caracterizada principalmente pela falta de cegamento tanto dos avaliadores quanto dos voluntários. No entanto, os resultados apresentados em todos os estudos foram obtidos da análise de 85% ou mais dos participantes incluídos nos critérios de seleção.

Conforme descrito na Tabela 1, todos os estudos incluíram pacientes que receberam RT para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço. No total, foram 212 participantes com intervalo de idade entre 58 e 60 anos. A dose de RT, o tempo

transcorrido do término do tratamento e o método não foram divulgados em 2 estudos^(25,26). Aqueles em que esta informação estava descrita, a RT foi realizada pelo método IMRT e 2D e a dose variou de 50 a 70Gy. A divisão dos grupos, o número de participantes, o momento da intervenção e o desenho do estudo foram consideravelmente heterogêneos.

Interessantemente, tanto o método de eletroacupuntura^(25,26) quanto a estimulação elétrica localmente aplicada sobre as glândulas salivares^(27,28) demonstraram benefícios no fluxo salivar, porém nem todos os resultados foram significantes (Tabela 2). Nos estudos que utilizaram a TENS convencional, os parâmetros foram semelhantes (frequência de 50Hz e largura de pulso de 250µs). No modo acupuntura, os dois estudos utilizaram os mesmos pontos acupunturais^(27,28) e parâmetros de eletroestimulação (frequência de 4Hz e largura de pulso de 250 µs).

O presente estudo traz uma reflexão pertinente quanto à aplicabilidade da TENS para o aumento do fluxo salivar de indivíduos com hipossalivação induzida por RT. Esta revisão

demonstra que o benefício da TENS sobre a função das glândulas salivares é, ainda, questionável em função do reduzido número de estudos, mas, principalmente, pela relativa baixa qualidade metodológica observada nos ECR disponíveis. Parte desta fragilidade metodológica se deve ao baixo número de pacientes e ausência de terapia placebo. Além disso, nota-se vulnerabilidade nos desenhos experimentais por falta de detalhamento dos cuidados com viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito e viés de relato. Por estes aspectos e pela falta de grupo controle em 50% dos estudos selecionados é que se optou pela utilização da escala PEDro ao invés da avaliação do risco de viés proposta pela colaboração Cochrane⁽²⁹⁾. Ainda assim, mesmo depois da seleção criteriosa de estudos e utilizando uma escala menos sensível, a média da pontuação gerada na avaliação foi baixa (4,5), deixando em aberto pontos importantes em relação à decisão clínica de utilização deste recurso terapêutico.

Boa parte dos estudos foi excluída por falta de avaliação objetiva do fluxo salivar. Avaliar a xerostomia apenas por meio de ferramentas subjetivas, geralmente por escala analógica visual (EVA) e questionários de qualidade de vida, torna mais difícil a determinação da efetividade e a padronização desta técnica.

Os dados disponíveis nos estudos selecionados também deixam dúvidas quanto às características do tipo de RT utilizada (modo de irradiação, dose, número de sessões e tempo de término do tratamento) e praticamente não há descrição do tratamento medicamentoso associado. Em conjunto, a falta desses descritores clínicos limita o entendimento aprofundado das possíveis interferências que levam à redução do fluxo salivar e a análise da resposta à TENS.

De modo geral, a estimulação elétrica das glândulas salivares pode ser realizada de forma local (eletrodos posicionados sobre a glândula) ou à distância. Quando se trata de estímulo à distância (acupuntura), espera-se que o efeito de inibição simpática e estimulação parassimpática, tal qual descrito pelo método de acupuntura, ative o sistema nervoso autônomo no sentido de aumentar a produção de saliva. Isso foi observado nos estudos incluídos^(25,26), no entanto, quando comparado à estimulação local^(27,28), os resultados foram consideravelmente inferiores. Isso implica dizer que, ao estimular diretamente a glândula, pode-se ampliar a recuperação da função.

O mecanismo de produção de saliva é bastante complexo e depende da ação do sistema nervoso autônomo principalmente do ramo parassimpático. Sabe-se que do núcleo salivar superior emergem as fibras eferentes do nervo facial que, por meio do nervo corda do tímpano, inerva as glândulas submandibular e sublingual. Outra via neural origina-se no núcleo salivar inferior, de onde partem as fibras motoras do glossofaringeo que inervam a glândula parótida⁽³⁰⁻³⁵⁾. Estes trajetos nervosos eferentes participam da produção e secreção da saliva, contudo a RT pode interferir nesse processo de sinalização por alterar tecidos e estruturas responsáveis pela função das glândulas. Além disso, a RT também pode causar disfunções tanto das vias aferentes quanto dos receptores que levam informações sensoriais importantes (sabor, tato, textura, olfato e visão) para os núcleos do sistema nervoso central responsáveis pelo controle do fluxo salivar⁽³⁵⁻³⁷⁾. Por ser uma via de controle que envolve diferentes mecanismos de sinalização, a escolha do método de avaliação do fluxo salivar é fundamental.

O método de sialometria estimulada com cítrico predominou nos estudos incluídos. Tal escolha se deve ao fato de que substâncias ácidas/cítricas são poderosos estimulantes da salivação, especialmente da glândula parótida. Destaca-se o fato de que, após a RT, as papilas gustativas sofrem atrofia, prejudicando o *input* sensorial e, sendo assim, o estímulo gustatório não estaria desempenhando seu papel de forma eficiente. Talvez, a escolha pelo método de sialometria estimulada mecanicamente, por meio da mastigação, seja preferível, visto que excita os mecanorreceptores e faz com que as células mioepiteliais que se localizam entre a membrana basal e as células acinares, por contração, expulsem a saliva secretada e esvaziem maciçamente os grânulos⁽³⁷⁾.

É possível que o grau inicial de hipossalivação interfira na resposta. No entanto, um estudo⁽²⁵⁾ incluiu pacientes com fluxo salivar considerado normal (1,2 mL/min na sialometria não estimulada e 2,4 mL/min na sialometria estimulada). O que pode justificar o baixo efeito da TENS sobre o fluxo salivar observado⁽²⁵⁾ em comparação aos demais estudos incluídos⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Em relação aos parâmetros da TENS, observa-se que a estimulação realizada diretamente sobre as glândulas salivares foi realizada com 50Hz e 250 μ S de largura de pulso^(27,28). Porém, mesmo que o fluxo salivar tenha sido muito maior (80%) do que os resultados obtidos no modo acupuntura, não se pode assumir que esses ajustes sejam efetivamente considerados a escolha definitiva para o ajuste da eletroestimulação, pois não há estudos comparando outros parâmetros de corrente elétrica. Além disso, a intensidade da corrente elétrica não foi suficientemente descrita (valores absolutos) nos estudos incluídos, muito embora o ajuste da intensidade tenha sido mantido no limite de tolerância ao longo de todo o tratamento nos estudos⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Além disso, nenhuma intercorrência foi relatada como motivo de desistência ao tratamento de eletroestimulação proposto. Contudo, o baixo número de pacientes incluídos (212) nos protocolos de estimulação elétrica local (na face) limita a análise final de segurança e viabilidade sem, no entanto, configurar recomendação contrária ao uso deste recurso para o tratamento da hipossalivação induzida pela RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Outra questão que permanece inconclusiva é o momento ideal de início do tratamento por eletroestimulação. Aparentemente os resultados obtidos no estudo de Lakshman et al.⁽²⁷⁾ sugerem que o uso precoce da TENS (durante ou até 1 mês após o término da RT) pode trazer melhores resultados. Nenhum dos estudos foi suficientemente desenhado para testar o momento ideal de início da eletroestimulação e, portanto, a condição clínica do paciente permanece sendo o requisito obrigatório para a indicação da TENS e especial atenção deve ser dada às condições da pele nos protocolos de estimulação local das glândulas salivares.

A heterogeneidade dos estudos impossibilitou a realização de metanálise e limitou a utilização de outros instrumentos de avaliação que possivelmente teriam influência na força de evidência e análise do risco de viés entre os estudos.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos demonstram o potencial clínico da TENS no aumento do fluxo salivar de pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT.

REFERÊNCIAS

- Chen AM, Li B, Farwell D, Marsano J, Vijayakumar S, Purdy J. Improved dosimetric and clinical outcomes with intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer of unknown primary origin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):756-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.020>. PMID:20421143.
- Caccelli EMN, Rapoport A. Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008;37(4):198-201.
- Van Luijk P, Pringle S, Deasy JO, Moiseenko VV, Faber H, Hovan A, et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(305):305ra147. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aac4441>. PMID:26378247.
- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3770-6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.6647>. PMID:18669465.
- Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2006;107(11):2525-34. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22302>. PMID:17078052.
- Brockstein BE, Vokes E. Head and neck cancer in 2010: maximizing survival and minimizing toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(2):72-4. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.226>. PMID:21278773.
- Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):175-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70580-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70580-0). PMID:16455482.
- Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol*. 2001;61(3):275-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)00449-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00449-2). PMID:11730997.
- Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1187-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.051>. PMID:15990024.
- Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1141-64. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00421-G](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)00421-G). PMID:7713779.
- Ramirez-Amador V, Silverman S Jr, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(2):149-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104\(97\)90061-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104(97)90061-5). PMID:9269016.
- Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer*. 2006;107(11):2525-34. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22302>. PMID:17078052.
- Campos RJDS, Leite ICG. Qualidade de vida e voz pós-radioterapia: repercussões para a fonoaudiologia. *Rev CEFAC*. 2010;12(4):671-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462010005000038>.
- Fávaro RAA, Ferreira TNR, Martins WD. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Clin. Pesq. Odontol*. 2006;2(4):303-17.
- Santos CP. Atuação fonoaudiológica durante a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista HUPE*. 2015;14(1):73-9. <http://dx.doi.org/10.12957/rhupe.2015.17930>.
- Lima AAS, Figueiredo MAS, Krapf SMR, Souza FR. Velocidade do fluxo e pH salivar após radioterapia da região de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol*. 2004;50(4):287-93.
- Sousa NB, Freitas HV, Almeida-Junior LJS, Lopes FF, Cruz MCFN. Abordagem crítica sobre as terapias de estimulação do fluxo salivar (TEFS). *Rev Pesq Saúde*. 2014;15(1):245-8.
- Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín-Granizo R, Lafaurie GI, Matranga D, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(6):773-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.012>. PMID:22668705.
- Dawes C, Cross HG, Baker CG, Chebib FS. The influence of gland size on the flow rate and composition of human parotid saliva. *J Can Dent Assoc*. 1978;44(1):21-5. PMID:272988.
- Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effect of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):316-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.080>. PMID:15716838.
- Weiss WW Jr, Brenman HS, Katz P, Bennett JA. Use of an electronic stimulator for the treatment of dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986;44(11):845-50. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391\(86\)90219-3](http://dx.doi.org/10.1016/0278-2391(86)90219-3). PMID:3490558.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>. PMID:19621072.
- Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro Scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8):713-21. PMID:12882612.
- Morton NA. The PEDro Scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother*. 2009;55(2):129-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70043-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70043-1). PMID:19463084.
- Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh AK, Sultanem K, et al. Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia: results of RTOG 0537 phase 3 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):220-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.050>. PMID:25841622.
- Wong RK, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A phase I-II study in the use of acupuncture-like Transcutaneous nerve stimulation in the treatment of Radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer Patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(2):472-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00572-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00572-8). PMID:12957259.
- Lakshman AR, Babu GS, Rao S. Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: a pilot study. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):229-33. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.138008>. PMID:25879367.
- Vijayan A, Asha ML, Babu S, Chakraborty S. Prospective phase II study of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-radiation patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(12):743-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.09.004>. PMID:25262845.
- Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.
- 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 Biol Phys*. 2010;78(4):983-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.052>. PMID:20970030.
- Ekstrom J. Neural mechanisms of salivary gland secretion. *Front Oral Biol*. 1999;(11):94-130.
- Schneyer CA, Humphreys-Beher MG, Hall HD, Jirakulsomchok D. Mitogenic activity of rat salivary glands after electrical stimulation of parasympathetic nerves. *Am J Physiol*. 1993;264(5 Pt 1):G935-8. PMID:7684568.
- Proctor G, Carpenter G. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci*. 2007;133(1):3-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2006.10.006>. PMID:17157080.
- Proctor G. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):11-25. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12116>. PMID:26662479.
- Malfertheiner P, Kemmer T. Neural regulation of salivary gland secretion. *Z Gastroenterol*. 1987;25(1, Suppl 1):15-20. PMID:3296502.
- Proctor G, Carpenter G. Salivary secretion: mechanism and neural regulation. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:14-29. <http://dx.doi.org/10.1159/000358781>. PMID:24862591.
- Douglas C. *Fisiologia aplicada à Fonoaudiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Contribuição dos autores

EDP participou da idealização do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do artigo; FEM participou da análise dos dados, discussão e revisão do artigo; VGZ participou da idealização do estudo, interpretação dos dados e revisão do artigo; MCBB participou da idealização do estudo, análise, interpretação dos dados e redação do artigo.