

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO

Émille Dalbem Paim

**EFEITO DA *TRANSCUTANEOUS
ELECTRIC NERVE STIMULATION*
(TENS) SOBRE O FLUXO SALIVAR DE
PACIENTES COM HIPOSSALIVAÇÃO
INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA EM
REGIÃO DA CABEÇA E PESCOÇO –
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Porto Alegre
2018

Émille Dalbem Paim

**EFEITO DA *TRANSCUTANEOUS
ELECTRIC NERVE STIMULATION*
(TENS) SOBRE O FLUXO SALIVAR DE
PACIENTES COM HIPOSSALIVAÇÃO
INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA EM
REGIÃO DA CABEÇA E PESCOÇO –
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

UFCSPA
Universidade Federal de
de Porto Alegre

Dissertação/Tese submetida
ao Programa de Pós-
Graduação e Ciências da
Reabilitação da Fundação
Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau
de Mestre.

Orientador: Dr. Fabricio Edler Macagnan
Co-orientadora: Dra. Monalise Costa Batista
Berbert

Porto Alegre
2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe e avó, fontes de inspiração, por permanecerem ao meu lado e me ensinarem que os obstáculos sempre servem de experiência e aprendizado e não são fortes o bastante para interferir nos nossos sonhos.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, objetos do nosso trabalho, pela disponibilidade em participar da pesquisa, apesar do sofrimento e das limitações causadas pela doença;

A família, representada pela mãe, avó e irmão, por ser minha fonte de inspiração e admiração, agradeço a tolerância, compreensão e apoio incondicional;

Aos meus amigos, em especial Fernando Scussel, pela amizade, parceria e incentivo diário;

Ao meu orientador Fabricio Edler Macagnan, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Obrigada por aceitar o desafio, tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio, e acima de tudo pelo aprendizado e maturidade profissional adquirida durante este processo de formação;

A co-orientadora Monalise Costa Batista Berbert, que com seu conhecimento e experiência me conduziu e instigou a dar continuidade ao trabalho que começamos na Residência em Oncohematologia;

A Vera Martins que incentivou a ideia desde o princípio e não poupou esforços para que fosse concluída com êxito;

Ao Dr. Virgilio Gonzales Zanella pela participação, confiança e prestatividade;

Ao Fonoaudiólogo Bruno Guimarães, precursor da eletroestimulação aplicado à fonoaudiologia, pelas contribuições que sem dúvida aprimoraram o trabalho;

Aos colegas que auxiliaram no processo de captação de pacientes e por vezes na coleta de dados;

Ao NUPESQ (Núcleo de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre) em nome de Cristiane, pelo auxílio com a análise estatística deste trabalho;

Aos membros da banca examinadora, Prof^a Márcia Maahs, Prof^o Gerson Maahs, e Prof^a Sheila Tamanini, que gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação;

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação.

Epígrafe

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

Catálogo na Publicação

Dalbem Pim, Émille

EFEITO DA TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION (TENS) SOBRE O FLUXO SALIVAR DE PACIENTES COM HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA EM REGIÃO DA CABEÇA E PESCOÇO - ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO / Émille Dalbem Pim. -- 2018.

114 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2018.

Orientador(a): Fabricio Edler Macagnan ;
coorientador(a): Monalise Costa Batista Berbert.

1. Radioterapia. 2. Transcutaneous Electric Nerve Stimulation. 3. Fonoaudiologia. 4. Câncer de Cabeça e Pescoço. 5. Oncologia. I. Título.

RESUMO

Introdução: A hipossalivação é uma complicação frequente, após o tratamento por radioterapia, que reduz a qualidade de vida e prejudica as funções estomatognáticas. **Objetivo:** Avaliar o efeito da transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) sobre o fluxo salivar de indivíduos com hipossalivação induzida pela radioterapia em região de cabeça e pescoço. **Métodos:** Este estudo caracterizou-se por um ensaio clínico randomizado, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (51070115400005335) e registrado no *clinical trials* (NCT03151889). Contou com 68 pacientes randomizados aleatoriamente em dois grupos: controle (n=31) e TENS (n=38). Após avaliação clínica inicial o grupo TENS recebeu 8 sessões com parâmetros de 50Hz e 250ms, aplicados duas vezes por semana diretamente sobre as glândulas salivares parótidas e submandibulares, com a maior intensidade tolerada. O grupo controle participou do seguimento sendo apenas monitorado o fluxo salivar em situação habitual. O fluxo salivar estimulado foi avaliado por meio da sialometria de Spitting, a autopercepção da produção de saliva foi registrada em uma escala analógica visual e a qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (UW-QOL). As avaliações foram realizadas no início do estudo, diariamente ao longo das sessões e durante o seguimento de 30, 90 e 180 dias. **Resultados:** Houve predomínio do sexo masculino e as características clínicas e sociodemográficas foram similares entre os grupos ($p = 0,120$). No grupo TENS o fluxo salivar demonstrou incremento progressivo até o final do tratamento. O tamanho do efeito do TENS sobre o fluxo salivar foi evidente (Effects Size = 2,14) e alterou significativamente a autopercepção de produção de saliva principalmente nos casos onde o fluxo salivar atingiu valores $\geq 0,7$ mL/min. O fluxo salivar estimulado se manteve significativamente maior no grupo TENS até o final do follow-up ($F = 9.93$, $p = 0.0001$), assim como nos resultados da escala visual analógica ($H = 143.77$, $p < 0,0001$) e do score total da qualidade de vida ($X^2 = 9.162$, $p = 0,02$). **Conclusão:** A TENS demonstrou potencial terapêutico relevante e duradouro para pacientes que evoluem com hipossalivação após RT para câncer de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Radioterapia; Transcutaneous Electric Nerve Stimulation; Xerostomia; Fonoaudiologia; Câncer de Cabeça e Pescoço; Oncologia.

ABSTRACT

Introduction: Hyposalivation is a frequent complication after radiotherapy, which reduces quality of life and impairs stomatognathic functions. Objective: To evaluate the effect of transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) on the salivary flow of individuals with hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region. **Methods:** This study was characterized by a randomized clinical trial approved by the research ethics committee (51070115400005335) and registered in clinical trials (NCT03151889). There were 68 patients randomly randomized into two groups: control (n = 31) and TENS (n = 38). After initial clinical evaluation, the TENS group received 8 sessions with parameters of 50Hz and 250ms, applied twice a week directly on the salivary glands parotid and submandibular with the highest intensity tolerated. The control group participated in the follow-up and only the salivary flow was monitored under normal circumstances. The stimulated salivary flow was evaluated by means of Spitting sialometry, self-perception of saliva production was recorded on a visual analogue scale and quality of life was assessed using the University of Washington quality of life questionnaire (UW-QOL). The evaluations were performed at the beginning of the study, daily throughout the sessions and during the follow-up of 30, 90 and 180 days. **Results:** There was a predominance of males and clinical and sociodemographic characteristics were similar between the groups ($p = 0.120$). In the TENS group, the salivary flow showed a progressive increase until the end of the treatment. The size of the TENS effect on salivary flow was evident (Effects Size = 2.14) and significantly altered the self-perception of saliva production, especially in cases where the salivary flow reached values ≥ 0.7 mL / min. The stimulated salivary flow remained significantly higher in the TENS group until the end of the follow-up ($F = 9.93$, $p = 0.0001$), as well as in the results of the visual analogue scale ($H = 143.77$, $p < 0.0001$) total quality of life ($X^2 = 9.162$, $p = 0.02$). **Conclusion:** TENS demonstrated relevant and long-term therapeutic potential for patients who evolve with hyposalivation after RT for head and neck cancer.

Key words: Radiotherapy; Transcutaneous Electric Nerve Stimulation; Xerostomia; Speech Therapy; Head and Neck Neoplasms; Oncology.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

Figura 1: Diagrama de acordo com CONSORT	66
Figura 2: Fluxo salivar estimulado e autopercepção do fluxo salivar.....	67
Figura 3: Fluxo salivar estimulado no grupo controle e grupo TENS	68
Figura 4: Escore de qualidade de vida total durante o período de follow-up	69
Figura 5: Correlação entre fluxo salivar estimulado pré e pós tratamento	70

ANEXOS

ARTIGO 1

Figura 1: Diagrama de acordo com CONSORT.	98
Figura 2: Posição dos eletrodos	99
Figura 3: Correlação entre resposta do fluxo salivar, intensidade da corrente elétrica e dose de radioterapia.....	100

ARTIGO 2

Figura 1: Estratégia de busca.....	109
Figura 2: Avaliação da qualidade metodológica dos artigos conforme a escala pedro	110
Figura 3: Diagrama conforme as diretrizes do protocolo prisma	111

LISTA DE TABELAS

ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1 : Características clínicas e demográficas.....63

Tabela 2: Autopercepção do fluxo salivar64

ANEXOS

ARTIGO 1

Tabela 1: Características clínicas e demográficas96

Tabela 2: Efeito agudo do TENS sobre o fluxo salivar..97

ARTIGO 2

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos na revisão90

Tabela 2: Efeito dos diferentes tipos de eletroestimulação sobre o fluxo salivar91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RT	Radioterapia
TENS	<i>Transcutaneous electric nerve stimulation</i>
QT	Quimioterapia
CEC	Carcinoma Espinocelular
GY	Gray
HPV	Papilomavírus Humano
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
SSF	Stimulation Salivary Flow (Fluxo Salivar Estimulado)
CG	Control Group (Grupo Controle)
AVS	Analogic visual scale (Escala Analógica Visual)
UW-QOL	Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington
GEE	Modelos de equações de estimações generalizadas
NNT	Número necessário para tratar
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO.....	14
2.1 Câncer de Cabeça e Pescoço.....	14
2.1.1. Radioterapia (RT).....	15
2.1.2 Hipossalivação	15
3.1 <i>Transcutaneous Electric Nerve Stimulation</i> (TENS).....	18
3.1.2 Estimulação elétrica sobre o fluxo salivar: (ANEXO C – Artigos 1 e 2).....	19
3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO.....	22
4 ARTIGO A SER SUBMETIDO NO JOURNAL OF ORAL REHABILITATION (VERSÃO PORTUGUÊS)	26
5 ARTIGO A SER SUBMETIDO NO JOURNAL OF ORAL REHABILITATION	48
5.1 CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*	71
6 CONCLUSÃO GERAL	73
ANEXOS	74
ANEXO A - Normas de formatação do Journal Of Oral Rehabilitation.....	75
ANEXO B - Parecer do CEP	80
ANEXO C - Produções durante o PPG em Ciências da Reabilitação.....	85
1 - Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) On Hyposalivation Induced By Radiotherapy In The Head And Neck Region: A Preliminary Study ...	85
2 - Estimulação Elétrica No Tratamento da Hipossalivação Induzida Pela Radioterapia – Uma Revisão Sistemática Da Literatura	101

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado à doença originada pela proliferação celular irrestrita causada por uma série de alterações somáticas do DNA, sendo que grande parte destas modificações decorrem da sequência real, podendo advir por erros aleatórios de replicação, exposição a agentes carcinogênicos ou defeitos no processo de reparo do DNA¹.

Atualmente o câncer é a segunda doença de maior incidência no Brasil, sendo considerado um problema de saúde pública, estando o câncer de cabeça e pescoço entre os mais prevalentes². O câncer de cabeça e pescoço é responsável por uma incidência de 900.000 casos novos por ano no mundo, sendo que no Brasil, segundo estimativa aproximada, houve 110.000 casos novos no ano de 2014³.

As opções terapêuticas variam conforme localização anatômica do tumor, extensão da lesão primária, comprometimento dos linfonodos, morbidade esperada e associada a cada modalidade de tratamento, condição clínica e opção do paciente. Dentre as principais alternativas estão: ressecções cirúrgicas, quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT)⁴.

A RT é um método capaz de destruir as células tumorais com menor dano possível às células vizinhas por meio da radiação ionizante. Quando indicada, pode ser utilizada antes ou depois da cirurgia, de forma exclusiva ou associada a quimioterapia. Existem duas opções de tratamento radioterápico, a braquiterapia que consiste na colocação de fontes radioativas próximas ou em contato com o tecido alterado e a radioterapia externa ou teleterapia na qual a radiação é emitida a certa distância do paciente⁵.

Comumente, o tratamento radioterápico para tumores de cabeça e pescoço envolve doses total de 50 – 70 Gy, e as sequelas decorrentes deste tratamento dependem do número de doses e intensidade da exposição. Dentre as principais alterações provocadas pelo tratamento estão: redução da elevação laríngea, disgeusia, mucosite, odinofagia, atraso no disparo da deglutição, fístulas, trismo, redução do paladar e da sensibilidade e hipossalivação⁶.

A hipossalivação ou redução do fluxo salivar, já pode ocorrer na segunda semana de tratamento e interfere nas funções de mastigação, deglutição e fala, além de aumentar a prevalência de infecções como a candidíase, cárie e doença

periodontal comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que a saliva desempenha papel na proteção da cavidade oral⁶.

Existem diversas técnicas para estimulação do fluxo salivar, e a escolha do método depende do fator etiológico e da gravidade. De modo geral, tratam-se de abordagens mecânicas, medicamentosas, gustatórias e elétricas. O uso de medicamentos produzem efeitos positivos, no entanto há evidências de efeitos adversos e contraindicações que apontam certas limitações deste método de tratamento^{8,9}. Logo, é importante estudar o efeito de tratamentos alternativos que possam melhorar a hipossalivação induzindo baixo risco de efeitos adversos.

A *transcutaneous electric nerve stimulation* (TENS) vem demonstrando resultados positivos no que se refere ao aumento do fluxo salivar⁷. É uma técnica razoavelmente nova para esta finalidade e por isso há um número limitado de pesquisas que tenham testado seu efeito sobre a hipossalivação observada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT.

Pensando na possibilidade do aumento do fluxo salivar e da qualidade de vida dos pacientes, no baixo custo do material quando comparado às demais técnicas e na utilização deste instrumento na prática fonoaudiológica clínica cotidiana, o objetivo da pesquisa foi verificar o efeito da TENS sobre o fluxo salivar de pacientes com hipossalivação induzida pela radioterapia na região de cabeça e pescoço.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 Câncer de Cabeça e Pescoço

O carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço com acometimento de sítios anatômicos do trato aerodigestivo superior representa a terceira causa mais comum de óbito por câncer no mundo e no Brasil configura-se como um dos cânceres de maior incidência conforme estimativa para 2018¹⁰. O desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço resulta da interação de fatores ambientais, ocupacionais e herança genética, tratando-se, portanto, de uma doença multifatorial. Dentre os fatores de risco mais prevalentes estão o tabagismo, etilismo e o papilomavírus humano (HPV)¹¹.

Cerca de 75% dos casos são diagnosticados tardiamente, o que influencia diretamente no prognóstico e sobrevida do paciente. Como consequência disto, em torno de 40% a 60% apresentam recidiva locorregional e 20% a 30% evoluem com metástases à distância¹².

A incidência deste tipo de câncer é maior no sexo masculino que em média surge aos 59,6 anos de idade. É mais frequente em tabagistas e etilistas, mesmo nos pacientes que cessaram estes hábitos anos antes do diagnóstico da doença¹³. Os sítios anatômicos acometidos distribuem-se de forma divergente conforme as características sociodemográficas, mas os mais prevalentes são cavidade oral seguido de laringe, orofaringe e hipofaringe^{14,15}.

Os sintomas diferem em função da região acometida, mas de um modo geral, os mais prevalentes são: dor tumoral, otalgia reflexa, disfonia e disfagia que leva ao prejuízo do estado nutricional e dispneia¹⁶.

O tratamento para tumores de cabeça e pescoço, comumente pode impactar nas funções de fonação, deglutição, audição e mastigação, além das comorbidades estéticas que relacionam-se diretamente com a interação social e a qualidade de vida¹⁵.

As opções terapêuticas variam conforme a localização anatômica do tumor, tipo histológico, extensão da lesão primária, comprometimento dos linfonodos cervicais, morbidade esperada e associada a cada modalidade de tratamento, condição clínica e opção do paciente. Dentre as principais alternativas estão a ressecção cirúrgica, seguida ou não de radioterapia (RT), associada ou não a quimioterapia^{15,16}.

2.1.1. Radioterapia (RT)

A RT é uma modalidade de tratamento que consiste na utilização de energia ionizante eletromagnética ou corpuscular, capaz de interagir com os tecidos no tratamento de neoplasias malignas. Os elétrons são deslocados nos tecidos, ionizam o meio e provocam efeitos químicos e biológicos, como danos no DNA, que impedem a replicação de células neoplásicas. Todavia, o tratamento ionizante não é seletivo e atua também em células saudáveis¹⁷.

A dose de radiação é medida em unidade gray (Gy), sendo que, geralmente, os pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço recebem, como dose curativa, entre 50 a 70 Gy (1 Gy = 1 J/kg = 100 rads). Esta dose geralmente é aplicada de forma fracionada, por um período de cinco a sete semanas, uma vez ao dia, cinco dias na semana e com uma dose diária no tumor em torno de 2 Gy^{16,17}.

No decorrer da RT para neoplasia de cabeça e pescoço, o paciente pode ser acometido por alterações como: disfagia, mucosite, odinofagia, descamação e ardência na pele, trismo, disgeusia, perda auditiva e hipossalivação, sendo que estas dependem da região irradiada, intensidade da RT, bem como de outros fatores¹⁸⁻²¹. Os efeitos adversos podem ocorrer de forma aguda e/ou crônica, o que faz que com os indivíduos permaneçam com deficits funcionais decorrentes do tratamento por um longo período, isto ocorre devido ao dano às células satélites, responsáveis pela reparação celular, provocado pela irradiação^{21,22}.

2.1.2 Hipossalivação

A saliva é um fluido aquoso, transparente, que é secretado pelas glândulas salivares por meio de seus respectivos ductos diretamente na cavidade oral. A saliva reveste a mucosa oral e é responsável pela lubrificação e hidratação, o que facilita as funções de fonação, mastigação e deglutição²³. As glândulas salivares são um dos numerosos órgãos exócrinos que evoluíram para permitir a vida terrestre, embora a anatomia macroscópica possa variar drasticamente entre as espécies, o complexo líquido produzido desempenha um papel importante e muitas vezes essencial na sobrevivência²⁴.

O complexo de glândulas salivares envolve três pares de glândulas maiores e numerosas glândulas menores distribuídas na mucosa oral. As glândulas salivares maiores dividem-se em parótidas, submandibulares e sublinguais e são estruturas

de secreção externa (exócrinas) compostas por ácinos, sistema tubular e ductos excretores²³⁻²⁵. Os ácinos distribuem-se na parte inicial da glândula, em formato de cachos e possuem células cúbicas que se diferem quanto às propriedades funcionais (claras ou escuras), sendo que na glândula parótida, os ácinos são somente serosos (células escuras), o que faz com que a saliva seja aquosa com alto teor de proteína e sais minerais; nas glândulas submandibulares, os ácinos são mistos com predomínio de células serosas (4:1) e a secreção, desta forma, serosa e nas glândulas sublinguais, são mistos porém com predomínio de células claras, e sua secreção basicamente mucosa. Ao redor das células acinares, estão as células mioepiteliais que possuem um papel fundamental na estimulação de mecanorreceptores e apresentam a capacidade de contratilidade celular auxiliando na expulsão da saliva secretada e esvaziando assim maciçamente os grânulos²¹. Estas células se contraem, produzindo a expulsão da saliva secretada, tal estímulo é o simpático adrenérgico²³⁻²⁵.

A produção diária de saliva em uma pessoa saudável é aproximadamente 1.500 mL, sendo 75% dessa quantidade produzida pelas glândulas submandibulares, 20% pelas parótidas e 5% divide-se entre as glândulas sublinguais e as menores que são dispersas pela cavidade oral, orofaringe e faringe²⁵.

As glândulas salivares maiores, produzem 90% ou mais da saliva total secretada na cavidade oral, sendo que nos humanos a glândula parótida é a maior e se localiza inferior e anteriormente ao ouvido; as glândulas submandibulares localizam-se ao lado da mandíbula posteriormente à língua e as glândulas sublinguais encontram-se abaixo da mucosa oral e anterior à língua²¹. Portanto o mecanismo de produção de saliva é bastante complexo e depende da ação do sistema nervoso autônomo principalmente do ramo parassimpático, sendo que para produção da quantidade diária necessária de saliva, se faz necessário um equilíbrio entre os sistemas vasculares e nervosos^{26,27}. 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^{26,27}. Outra via neural origina-se no núcleo salivar inferior, de onde partem as fibras motoras do glossofaríngeo que inervam a glândula parótida²⁶⁻²⁹.

Os valores ideais de secreção salivar em repouso e após a estimulação são, respectivamente, acima de 0,4 ml/minuto e 1,0 a 1,5 mL/minuto. Outros pontos de corte também podem ser adotados conforme descrito na literatura onde valores \geq

0,7 ml/min é sugestivo de fluxo salivar normal enquanto que valores <0,7 mL/min pode ser utilizado como indicativo de fluxo salivar reduzido^{30,31}. A maior parte da composição da saliva é de água (99%) e o restante é formado por componentes orgânicos como proteínas, enzimas e imunoglobulinas (responsáveis pelos anticorpos salivares), além de outros compostos como bicarbonato, sódio, potássio, cálcio, cloreto e flúor^{32,33}.

Existem muitas causas para a modificação do fluxo salivar e dentre as principais estão: uso de medicamentos, envelhecimento, síndrome de Sjogren, diabetes e RT em região de cabeça e pescoço³³.

Dentre as glândulas salivares mais afetadas estão as de maior volume, que frequentemente são envolvidas no campo de radiação, e existem diferentes teorias que propõem mecanismos divergentes sobre como a radiação age nas glândulas salivares diminuindo sua secreção, um deles trata da alta radiosensibilidade dos ácinos salivares e a propensão à déficits funcionais secundários à apoptose, necrose, e alterações nas vias de sinalização, eventos que normalmente são atribuídos aos processos inflamatórios, edema e alterações vasculares, que se observam nos tecidos glandulares irradiados ao longo do tratamento³³⁻³⁵. Alguns sugerem que esteja relacionado ao dano à membrana plasmática das células acinares, sendo que, em uma fase tardia, o efeito se daria em função da redução na quantidade de células acinares funcionais^{33,34}.

A radiação ionizante, diminui as células SOX2+ das glândulas salivares, que são responsáveis pela manutenção e regeneração celular, perdendo desta forma a capacidade de autoregulação²¹. 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^{21,34}.

Estudo demonstra significativa redução da saliva, já na segunda semana de tratamento, dependendo da dose de radiação e da quantidade de tecido de glândula salivar irradiado³⁴. Dentre as alterações mais acentuadas aquela que os pacientes mais referem é sensação de boca seca (xerostomia) que ocorre quando as glândulas salivares se encontram no campo de irradiação. É referida também, mudança bioquímica nos componentes formadores da saliva após a radiação^{34,35}.

Uma pesquisa identificou redução de cerca de 50% da quantidade de saliva já 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 deglutir³⁶.

Em função dos efeitos adversos provocados pela RT, muitas vezes mantidos em longo prazo, surge a necessidade constante de desenvolver estratégias que visem a regeneração glandular por meio do reconhecimento das células estaminais e seus reguladores para reparação do tecido glandular lesionado²¹.

Existem alternativas terapêuticas para aumentar o fluxo salivar como medicamentos, estimulação mecânica, estimulação gustatória e eletroestimulação^{37,38}. Já são evidentes os resultados positivos obtidos com a utilização de medicamentos como a pilocarpina^{39,40}. No entanto, esse medicamento produz efeitos adversos como suor, aumento na frequência urinária, rinite, náusea e diarreia, e nem sempre é bem tolerada, tornando o uso inviável para boa parte dos pacientes⁴⁰.

Apesar da incidência documentada de hipossalivação⁴¹, ainda não há consenso em relação ao protocolo terapêutico ideal, embora alguns estudos⁴²⁻⁴⁶ demonstrem que a estimulação elétrica por meio do TENS possa ser uma alternativa viável.

3.1 *Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS)*

O desenvolvimento da TENS está baseada diretamente no trabalho inovador de MELZACK e WALL (1965) que constituiu a teoria para explicar o controle e modulação da dor⁴⁷.

A TENS é uma corrente de baixa frequência, quando comparada a todo o espectro das frequências de corrente elétrica disponíveis para uso terapêuticos e é indicada principalmente para diminuição da dor e aumento do fluxo sanguíneo. O objetivo é excitar seletivamente fibras nervosas A-B (sensoriais) e produzir um efeito analgésico através de um fenômeno chamado de “teoria das comportas” segundo a qual os sinais elétricos da TENS alcançam primeiro as regiões neurais superiores responsáveis pela interpretação da dor enquanto que os sinais algícos são conduzidos por fibras nervosas mais lentas ficando assim em segundo plano⁴⁷.

A TENS é uma corrente pulsada, que apresenta uma forma de onda bifásica, simétrica ou não com uma semionda quadrada positiva e um pico negativo. Essa característica propicia a estimulação de receptores nervosos e apresenta um componente de corrente direta igual a zero, ou seja, as áreas sob as ondas positivas e negativas são iguais, não produzindo efeitos polares^{48,49}.

A transmissão da corrente elétrica, através de eletrodos aderidos a pele, atua sobre mecanorreceptores periféricos que conduzem potenciais de ação através de fibras A-Beta até interneurônios medulares que inibem a retransmissão dos estímulos dolorosos conduzidos pelas fibras A-Delta e Tipo C^{50,51}.

Além da analgesia, a TENS vem sendo utilizada com outras finalidades como a estimulação do fluxo salivar. Algumas pesquisas realizadas em indivíduos sem disfunção do fluxo salivar demonstraram resultados positivos, ou seja, obtiveram aumento da quantidade de saliva após estimulação⁵²⁻⁵⁵.

3.1.2 Estimulação elétrica sobre o fluxo salivar: (ANEXO C – Artigos 1 e 2)

O mecanismo pelo qual a TENS age nas glândulas ainda não é claro, porém acredita-se que a estimulação atua sobre as glândulas salivares e pode ser atribuído à estimulação direta do nervo aurículo temporal que é secretomotor. Os nervos aferentes transportam tais impulsos para os núcleos salivares (centro da salivação) na medula que por sua vez, dirige sinais para a parte eferente do reflexo levando à salivação^{56,57}.

Teoricamente, a eletroestimulação só beneficiaria indivíduos com glândulas salivares funcionantes, mesmo que em função residual. É sabido que a RT muitas vezes afeta o parênquima salivar, no entanto, não é possível afirmar que todo o parênquima salivar foi comprometido⁵⁸. Por esta razão, a estimulação pode ser benéfica, pois um pequeno aumento salivar pode aliviar a sensação de xerostomia.

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 ensaios clínicos randomizados disponíveis.

Os dados disponíveis nos estudos deixam dúvidas quanto às características do tipo de RT utilizada (modo de irradiação, dose, número de sessões e tempo de término do tratamento). 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 um 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 e aumentar a produção de saliva. Isso foi observado em estudos^{43,44}, no entanto, quando comparado à estimulação local^{45,46}, os resultados são consideravelmente inferiores. Isso implica dizer que ao estimular diretamente a glândula, pode-se ampliar a recuperação da função.

Embora não se saiba exatamente o que a eletroestimulação promove a nível glandular, estima-se que promova aumento da vascularização local, ampliando assim a produção salivar das células remanescentes, e facilitação da expulsão salivar nos ácinos. Outra teoria envolve o sistema nervoso simpático, que apesar de não ser essencial para a manutenção do tecido glandular, acredita-se que quando estimulado eletricamente, promove a ativação de receptores beta-adrenérgicos e possivelmente a proliferação e regeneração das glândulas influenciando na homeostase^{59,60}.

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^{45,46}. Porém, mesmo que o fluxo salivar tenha sido 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, muito embora o ajuste da intensidade tenha sido mantido no limite de tolerância ao longo de todo o tratamento nos estudos⁴³⁻⁴⁶.

Além disso, nenhuma intercorrência foi relatada como motivo de desistência ao tratamento de eletroestimulação proposto nos estudos, contudo, o baixo número de pacientes incluídos nos protocolos de estimulação elétrica local (na face) limita a análise final de segurança e viabilidade sem, no entanto, configurar (numa análise preliminar) recomendação contrária ao uso deste recurso para o tratamento da hipossalivação induzida pela RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço⁴³⁻⁴⁶.

Outra questão que permanece inconclusiva é o momento ideal de início do tratamento por eletroestimulação. Aparentemente os resultados obtidos⁴⁵, 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, as condições clínicas do paciente permanecem sendo o requisito obrigatório para a prescrição da TENS. Especial atenção deve ser dada às condições da pele nos protocolos de estimulação local das glândulas salivares.

Mesmo desconhecendo o mecanismo pelo qual a TENS estimula as glândulas salivares, o aumento significativo do fluxo salivar observado nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT demonstra o potencial clínico desta técnica para o tratamento da hipossalivação.

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Longo DL. **Hematologia e Oncologia de Harrison**. 2ªed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
2. Instituto Nacional de Câncer. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011; 3: 128 p.
3. Ministério da Saúde. **Estimativa. Incidência de Câncer no Brasil**. 2014; 124p.
4. Jotz GP, Angelis EC, Barros APB. **Tratado da deglutição e disfagia: no adulto e na criança**. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.
5. Instituto Nacional do Câncer. **Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Radioterapia**. Rio de Janeiro; Pro-Onco; 1993; 239 p.
6. Caccelli EMN, Rapoport A. **Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe**. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2008;37(4):198-201.
7. Atkinson JC, Wu AJ. **Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment**. Dent Assist J. 1994; 125:9-16.
8. Pedrazas CHS, Azevedo MNL, Torres SR. **Manejo do paciente com hipossalivação**. Rev Perio News. 2007; 1(4): 369-373.
9. Neto CB, Sugaya NN. **Tratamento da xerostomia em pacientes irradiados na região da cabeça e do pescoço**. Rev. Biocienc. 2004; v.10 (3):147-151.
10. Ministério da Saúde. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128p.
11. Galbiatti ALS, Padovani JJA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni BEM. **Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento**. Braz. j. otorhinolaryngol. 2013; 79(2): 239-247.
12. Siu LL. **Preface: head and neck cancer**. Hematol Oncol Clin North Am. 008; 22(6): xiii-xv.
13. Pinto FR, Matos LL, Gumz SW, Vanni CMRS, Rosa DS, Kanda JL. **Manutenção do tabagismo e etilismo em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço: influência do tipo de tratamento oncológico empregado**. Rev Assoc Med Bras. 2011; 57(2):171-176.
14. Boyle P, Levin B. **World Cancer Report**. Lyon: World Health Organization. 2009; p.13-5. 680
15. SantosFBG, Raposo JJBV, Figueiredo MCT. **Correlation between symptoms and course duration of upper aerodigestive tract cancer at early and advanced stages**. Braz J Otorhinolaryngol. 2013; 79(6): 673-80.
16. Melo FMR, Rocha BA, Pires MBO, Fonseca ES, Freitas EM, Martelli JH, et al. **Quality of life of patients with head and neck cancer**. Braz. j. otorhinolaryngol. 2013; 79(1): 82-88 .
17. Langendijk JA. **New developments in radiotherapy of head and neck cancer: higher precision with less patient discomfort?** Radiother Oncol. 2007;85:1-6.
18. Salazar M, Victorino FR, Paranhos LR, Ricci ID, Gaeti WP, Caçador NP. **Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura**. Rev. odontol. metod. 2008;16:62-8.

19. Sari J, Nasiloski KS, Gomes APN. **Oral complications in patients receiving head and neck radiation therapy: a literature review.** Rev. Gaúch. Odontol. 2014;62(4): 395-400.
20. Russell JA, Connor NP. **Effects of age and radiation treatment on function of extrinsic tongue muscles.** Radiat Oncol. 2014 Dec 4;9:254. doi: 10.1186/s13014-014-0254-y.
21. Emmerson E, Knox SM. **Salivary gland stem cells: A review of development, regeneration and cancer.** Genesis. 2018 Apr 16:e23211. doi: 10.1002/dvg.23211.
22. Jurdana M, Cemazar M, Pegan K, Mars T. **Effect of ionizing radiation on human skeletal muscle precursor cells.** Radiology and Oncology. 2013;47(4):376-381. doi:10.2478/raon-2013-0058.
23. Silva AIV, Galante C, Manzi FR. **Efeito da radiação ionizante sobre o paladar em pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço.** Radiol. bras. 2011; 44(5): 297-300 .
24. Ekstrom J. **Role of Nonadrenergic, Noncholinergic Autonomic Transmitters in Salivary Glandular Activities in vivo.** Neural Mechanisms of Salivary Gland Secretion. 1999;94-130.
25. Amerongen AV, Veerman EC. **Saliva-the defender of the oral cavity.** Oral Dis. 2002; 8(1):12-22.
26. 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.** International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;78(4):983–91.
27. Proctor G. The physiology of salivary secretion. Periodontol 2000. 2015;70(1):11-25.
28. Schneyer, CA, Humphreys-Beher MG, Hall HD., et al. **Mitogenic activity of rat salivary glands after electrical stimulation of parasympathetic nerves.** Am J Physiol. 1993, 935-938.
29. Proctor G, Carpenter G. **Regulation of salivary gland function by autonomic nerves.** Auton Neurosci. 2007;133(1):3-18.
30. Tárzia O. **Halitose: um desafio que tem cura.** Rio de Janeiro: Epub; 2003.
31. Conceição MD, Marocchio LS, Fagundes RL. **Técnica de Sialometria para uso na prática clínica diária.** Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. 2006; 60:350-304.
32. Longman LP, McCracken CF, Higham SM, Field EA. **The clinical assessment of oral dryness is a significant predictor of salivary gland hypofunction.** Oral Dis. 2000; 6(6):366-370.
33. Malpani BL, Jaiswar RK, Samuel AM. **Noninvasive scintigraphic method to quantify unstimulated secretions from individual salivary glands.** Auris Nasus Larynx. 1999; 6(4):453-456.
34. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. Aust Dent J. 2001;46:88-94.
35. Silverman S. **Oral cancer: complications of therapy.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod. 1999;88:122-6.
36. 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): 287-293.
37. Sousa NB, Freitas HV, Almeida-Junior LJS, Lopes FF, Cruz MCFN. **Abordagem crítica sobre as terapias de estimulação do fluxo salivar (tefs).** RevPesq Saúde.2014;15(1): 245-248.

38. Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín GR, Lafaurie GI, Matranga D, et al. **Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial.** Oral Medicine. 2012;113(6):773-781
39. Almeida JP, Kowalski LP. **Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study.** Braz J Otorhinolaryngol. 2010;76(5):659-62.
40. Mosqueda TA, Luna OK, Irigoyen CME, Díaz FMA, Coll MAM. **Efecto Del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de laproducción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.** Med Oral. 2004;9:204-211
41. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. **Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage.** Ther Clin Risk Manag. 2015;11:171–88.
42. Jensen SB, 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;18:1039–1060.
43. 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 Jun 1;92(2):220-7.
44. 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 Oct 1;57(2):472-80.
45. 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 Jan-Mar;11(1):229-33.
46. 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 Dec;26(12):743-7.
47. Melzack R, Wall PD. **Pain mechanisms: a new theory.** Science. 1965;150(3699):971-979.
48. Silveira DWS, Gusmão CA. **A utilização da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) no tratamento da espasticidade – uma revisão bibliográfica.** Rev. Saúde. 2008; 4(1): 64-71.
49. Nimma VB, Ramesh T, Reddy RS, Reddy RL, Swapna L. **A Effect of TENS on whole saliva in healthy adult Indians: evaluation of influence of protocol on quantity of saliva measured.** Cumhuriyet Dent J. 2012; 15(3):235-240.
50. Rushton DN. **Electrical stimulation in the treatment of pain.** Ann Disability and Rehabilitation. 2002; 24 (8): 407-15.
51. Greer KR, Hoyt JW. **Pain: theory, anatomy, and physiology.** Crit Care Clin. 1990; 6 (2): 227-34.
52. Kumud M, Vaishali K, Shekharc K. **Evaluation of the Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (Tens) On Salivary Flow in Patients with Xerostomia.** Annals of Dental Research. 2012; 2 (2): 44-50.
53. Chapa AG, Garza SB, Garza EM, Martínez SG. **Hiposalivación y xerostomía; diagnóstico, modalidades de tratamiento en la actualidad:**

- Aplicación de neuroelectroestimulación.** Rev Mex Periodontol. 2012; 3(1): 38-46.
54. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, et al. **Efficacy and Safety of an Intraoral Electrostimulation Device for Xerostomia Relief.** Arthritis & Rheumatism. 2011; 63(1): 180–190.
55. Wolff A. **Electroestimulación, una alternativa para el manejo de la hiposalivación y la xerostomía.** RAAO. 2012; 2: 51-52.
56. Dawes C, Cross HG, Baker CG, Chebib FS. **The influence of gland size on flow rate and composition of human parotid gland saliva.** J Can Dent Assoc. 1978;44:21-25.
57. 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; 99:316-20.
58. Sreebny LM, Valdini A. **Xerostomia. A neglected symptom.** Arch Intern Med. 1987; 147: 1333-7.
59. Beckermann B, Kallifatidis G, Groth A, Frommhold D, Apel A, Mattern J et al. **VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma.** British Journal Of Cancer 2008;99:622-631.
60. Ying M, Wu V, Kwong D. **Comparison of Sonographic Appearance of Normal and Postradiotherapy Parotid Glands: A Preliminary Study.** Ultrasound In Medicine & Biology 2007;33:1244-1250.

4 ARTIGO A SER SUBMETIDO NO JOURNAL OF ORAL REHABILITATION (VERSÃO PORTUGUÊS)

EFEITO DA *TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION* (TENS) SOBRE O FLUXO SALIVAR DE PACIENTES COM HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA EM REGIÃO DA CABEÇA E PESCOÇO – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

EFFECT OF TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE (TENS) STIMULATION ON SALIVARY FLOW OF PATIENTS WITH HIPOSALIVATION INDUCED BY RADIOTHERAPY IN HEAD AND NECK REGION - RANDOMIZED CLINICAL TRIAL
Paim, ED¹; Berbert, MCB²; Zanella, VG³; Martins, VB⁴; Macagnan, FE⁵.

¹Fonoaudióloga, Especialista em Oncohematologia na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre/RS – Brasil. *fono.emille@yahoo.com.br*

² Fonoaudióloga, Doutora em Engenharia Mecânica, docente da Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre/RS – Brasil. *monalise@ufcspa.edu.br*

³Médico, Cirurgião de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA). Porto Alegre/RS – Brasil. *drvirgilioccp@gmail.com*

⁴Fonoaudióloga da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Mestre em Ciências Médicas. Porto Alegre/RS – Brasil. *vera.martins@santacasa.tche.br*

⁵ Fisioterapeuta, Phd, Docente da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Porto Alegre/-RS – Brasil. *fabriciom@ufcspa.edu.br*

Instituição onde o trabalho foi realizado: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre/RS – Brasil.

Autor para correspondência: Émille Dalbem Paim - *fono.emille@yahoo.com.br*
Avenida Independência 190/805. Centro, 90035-070, Porto Alegre/RS - Brasil.
Telefone: +55 (51)99546-4041

Fonte de financiamento: nada a declarar

Conflito de interesses: nada a declarar

RESUMO

Introdução: A hipossalivação é uma complicação frequente, após o tratamento por radioterapia, que reduz a qualidade de vida e prejudica as funções estomatognáticas. **Objetivo:** Avaliar o efeito da *transcutaneous electric nerve stimulation* (TENS) sobre o fluxo salivar de indivíduos com hipossalivação. **Métodos:** Nesse ensaio clínico randomizado, 68 pacientes foram randomizados aleatoriamente em dois grupos: controle (n=31) e TENS (n=38). Após avaliação clínica inicial o grupo TENS recebeu 8 sessões (50Hz, 250ms, aplicados duas vezes por semana diretamente sobre as glândulas salivares maiores com a maior intensidade tolerada por 20 minutos). O fluxo salivar estimulado (FSE) foi avaliado por meio da sialometria de Spitting, a auto percepção da produção de saliva foi registrada em uma escala analógica visual (AVS) enquanto que a qualidade de vida foi pontuada no questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (UW-QOL). As avaliações foram realizadas no início do estudo, diariamente ao longo das sessões e durante o seguimento de 30, 90 e 180 dias. **Resultados:** Houve predomínio do sexo masculino, mas a distribuição entre os sexos foi simétrica entre os grupos ($p = 0,120$). As características clínicas e sociodemográficas foram similares entre os grupos. No grupo TENS o fluxo salivar demonstrou incremento progressivo até o final da tratamento. O tamanho do efeito do TENS sobre o fluxo salivar foi evidente (Effects Size = 2,14) e alterou significativamente a autopercepção de produção de saliva principalmente nos casos onde o fluxo salivar atingiu valores $\geq 0,7$ mL/min. O FSE se manteve significativamente maior no grupo TENS até o final do follow-up ($F = 9.93$, $p = 0.0001$), assim como nos resultados da EVA ($H = 143.77$, $p < 0,0001$) e do escore total do UW-QOL ($\chi^2 = 9.162$, $p = 0,02$). **Conclusão:** A TENS demonstrou potencial terapêutico relevante e duradouro para pacientes que evoluem com hipossalivação após RT para câncer de cabeça e pescoço.

Descritores: Radioterapia; Transcutaneous Electric Nerve Stimulation; Xerostomia; Fonoaudiologia; Câncer de Cabeça e Pescoço.

INTRODUÇÃO

A saliva é um fluido vital para as funções estomatognáticas por conter enzimas que auxiliam no início do processamento do bolo alimentar, e imunoglobulinas do sistema imunológico¹. A síntese e excreção desse fluido é realizado pelas glândulas salivares², mas a função da saliva depende tanto do volume excretado no tempo (fluxo) quanto da concentração de seus constituintes³. Os valores aceitos como normais para o fluxo salivar devem ficar acima de 0,4 mL/minuto quando não estimulado (espontâneo) e acima de 1,0 mL/minuto após estimulação⁴⁻⁶.

O fluxo salivar pode ser afetado por medicamentos, envelhecimento, síndrome de Sjögren, diabetes, tumores de glândulas salivares e pela radioterapia (RT)⁵. Os ácinos salivares são altamente radiosensíveis e propensos a déficits funcionais secundários à apoptose, necrose, e alterações nas vias de sinalização, eventos que normalmente são atribuídos aos processos inflamatórios, edema e alterações vasculares, que se observam nos tecidos glandulares irradiados ao longo do tratamento⁷⁻⁹.

O tratamento de cânceres de cabeça e pescoço por RT provoca diferentes graus de disfunção salivar, pois depende da característica física e técnica da irradiação utilizada, sendo que área e a dosimetria empregada define precocemente o curso clínico das disfunções salivares quando a programação das doses acumuladas ultrapassam a marca dos 10 Gy¹⁰. A RT pode reduzir o fluxo salivar e promover também mudanças bioquímicas como redução do pH e aumento da viscosidade^{8,9}.

Em conjunto, estas alterações salivares trazem consigo efeitos devastadores sobre o bem-estar físico e psicológico do paciente por precarização das funções da fala, mastigação e deglutição. Somados a isso, há ainda importante prejuízo da função imunológica do composto salivar, déficit da modulação da flora microbiana oral e remineralização dental que em longo prazo pode ocasionar alterações orais expressivas^{8,9}.

As alternativas terapêuticas para aumentar o fluxo salivar incluem medicamentos, estimulação mecânica, estimulação gustatória e elétrica^{10,11}. 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 salivação¹²⁻¹⁴. A aplicabilidade desta abordagem terapêutica vem sendo estudada desde 1986 com resultados positivos no fluxo salivar¹⁵, mas não há evidência suficiente na literatura para justificar o emprego desse recurso terapêutico.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi estruturar um ensaio clínico controlado e randomizado com follow-up de 180 dias para avaliar o efeito da *transcutaneous electric nerve stimulation* (TENS) sobre o fluxo salivar de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço que evoluíram com hipossalivação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste ensaio clínico randomizado foram incluídos 68 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que evoluíram com hipossalivação após o tratamento com RT (método 2D) num centro de alta complexidade de tratamento oncológico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 51070115.4.3001.5345) e devidamente registrado no *Clinical Trials* (NCT03151889). Todos os pacientes receberam e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme resolução 466/12 CNS/MS e conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinki.

Os pacientes incluídos apresentavam queixa de xerostomia e tiveram hipossalivação confirmada por meio da sialometria. Para participar do estudo, os pacientes deveriam ter finalizado o tratamento com RT há no mínimo 90 dias, apresentar integridade da pele, não apresentar histórico de esvaziamento cervical nível I e lesão tumoral em glândulas salivares (sublingual, submandibular e parótida). Foram excluídos pacientes com disfagia grave, volume de fluxo salivar estimulado (SSF) igual ou maior a 1,0 mL/minuto, em uso de substâncias protetoras glandulares ou estimulantes salivares, em uso de marca-passo ou quaisquer outros motivos que impossibilitassem a utilização da TENS.

<<Fluxograma (FIGURA 1)>>

Um investigador independente randomizou os voluntários elegíveis em dois grupos (TENS e controle) por meio do software *Random Allocation System*. No grupo TENS, os pacientes participaram de um protocolo de 8 sessões de

eletroestimulação, 2 sessões semanais, enquanto o grupo controle (CG) foi mantido em condições padrões (sem nenhuma intervenção) ao longo de todo o período o seguimento. Todos os voluntários passaram por avaliações clínicas iniciais e finais e mensurações do SSF, autopercepção do fluxo salivar e qualidade de vida no follow-up de 30, 90 e 180 dias. Ao longo do tratamento por TENS o SSF e a autopercepção do fluxo salivar foram mensurados antes e após cada aplicação da corrente elétrica.

Avaliação clínica:

A avaliação clínica incluiu: a) inspeção oral (aspecto da mucosa, presença de ressecamento, fissura, hiperemia), b) coleta de dados clínicos e c) sociodemográficos. Para caracterizar a amostra, os pacientes também foram questionados quanto à possível interferência da redução da saliva sobre as funções estomatognáticas e o uso de técnicas alternativas para reduzir o desconforto produzido pela hipossalivação como ingestão de água.

Os pacientes foram avaliados inicialmente por um cirurgião de cabeça e pescoço, que realizou a nasofibrolaringoscopia, com a finalidade de excluir os casos de recorrência de doença. Para isso, foi utilizada *Xylestesin 2%* para anestésiar a narina em seu interior e reduzir o desconforto na introdução da fibra ótica. O aparelho da marca *Olympus Medical System Corp* foi introduzido por uma das narinas e então por meio de telecâmera *Karl Storz (modelo DX II)* e fonte de luz *Olympus (modelo CLV-S20)* foi inspecionado o trato aerodigestivo alto (cavidade nasal, rinofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe). O exame foi complementado por oroscopia direta e palpação da cavidade oral quando indicado.

Avaliação do SSF:

Um avaliador independente e cego em relação aos grupos, avaliou o SSF pela técnica de sialometria estimulada¹⁷⁻²⁰ por meio do kit Halitus®. Os participantes foram orientados a não ingerir alimentos e bebidas, não fumar ou realizar higiene oral por um período de 1h antes da avaliação. Todas as medidas foram realizadas no turno da manhã para evitar a influência das oscilações do ciclo circadiano. Os voluntários foram orientados a mascar um sialogogo de silicone por exatos cinco minutos sem engolir a saliva, colocando-a em um tubo coletor durante o procedimento. Para precipitar a espuma e convertê-la em saliva foi utilizada

Dimeticona (três gotas até 4 ml; quatro gotas até 8 ml; cinco gotas acima de 8 ml de espuma), cada gota de Dimeticona corresponde a 0,02 ml e este valor foi subtraído do resultado final. A quantidade de saliva e de espuma foi quantificada em mililitros (mL) e dividido por cinco para obter o fluxo em mL/minuto. Foi considerado 1,0 mL/min (normal) para saliva estimulada⁴⁻⁶.

Autopercepção do fluxo salivar e avaliação da qualidade de vida:

Para quantificar a autopercepção do fluxo salivar foi utilizada a escala visual analógica (AVS) graduada de 0 a 10 pontos. Os voluntários deveriam responder ao questionamento: “Como está a sua produção de saliva hoje?”. Quanto maior a percepção maior deveria ser a nota atribuída na resposta. A qualidade de vida foi avaliada por meio do Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QOL) validado para a população brasileira²¹. Os participantes receberam os formulários e, sempre que possível, o preenchimento foi realizado de maneira individual e sem auxílio. Em caso de necessidade, o aplicador efetuava a leitura em voz alta das questões e respectivas opções de resposta.

Eletroestimulação:

A eletroestimulação foi realizada por meio do equipamento Neurodyn II - Ibramed®. Foram utilizados eletrodos esterilizáveis de silicone fixados à pele da face, bilateralmente, na região das glândulas salivares maiores: parótidas e submandibulares. O equipamento foi programado para produzir uma corrente elétrica do tipo *Transcutaneous Electric Nerve Stimulation* (TENS) com 50 Hz de frequência e 250 µs de largura de pulso. A intensidade foi ajustada manualmente e de forma contínua até atingir o limite superior de tolerância de cada voluntário. A sessão teve duração de 20 minutos ininterruptos.

Análise Estatística:

Os dados qualitativos foram apresentados em frequência e percentual e os quantitativos em média e desvio-padrão/erro-padrão ou mediana e amplitude, conforme a sua distribuição. A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre grupos foram realizadas através de teste t de Student ou Mann-Whitney. Verificou-se associações pelo teste Qui-Quadrado ou

teste Exato de Fisher, e as correlações pelo teste de correlação de Spearman. As comparações intra-momentos e entre grupos foram avaliadas através de modelos de equações de estimações generalizadas (GEE) com post-hoc de Bonferroni conforme o método *intention to treat*. A determinação do ponto de corte preditor de melhora clínica foi definido a partir da análise de probabilidade condicional obtida pela curva ROC. O tamanho do efeito padronizado foi avaliado pelo Choen's D teste, onde se verificou o número necessário de tratamento (NNT) através da estimativa de sucesso (binominal effects size display – BESD). A significância estatística adotada foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises realizadas no software estatístico SPSS versão 23.

RESULTADOS

Foram avaliados para critérios de elegibilidade 130 pacientes, sendo que destes 62 foram excluídos por não se enquadrar nos critérios de inclusão ou não aceitar participar. A amostra foi composta por 68 indivíduos, distribuídos aleatoriamente em CG ($n=31$) e TENS ($n=37$). Ao longo do follow-up houveram 4 óbitos no CG (figura 1). As características clínicas e demográficas foram semelhantes entre os grupos (tabela 1). Houve predomínio do sexo masculino, mas a distribuição entre os sexos foi simétrica entre os grupos ($p = 0,120$). As regiões de maior acometimento neoplásico foram a orofaringe seguida pela laringe e nasofaringe. Não houve diferença entre os grupos em relação ao tabagismo e etilismo ativo. A maior parte da amostra alimentava-se por via oral em todas as consistências, no entanto as queixas de alimento parado, tosse ou engasgo e a necessidade do uso de líquidos para facilitar a deglutição foram frequentemente relatadas pelos voluntários de ambos os grupos. O percentual de tratamento cirúrgico e quimioterápico foi simétrico entre os grupos, e presente em mais de 50% dos participantes. Todos os voluntários foram tratados pelo método de RT convencional (2D), e o tempo de término da RT e a dose de irradiação utilizada no tratamento foram semelhantes entre os grupos. O SSF inicial foi similar entre os grupos (CG = 0.16 ± 0.20 ; TENS = 0.16 ± 0.20 ; $p > 0.05$), assim como a autopercepção do fluxo salivar, viscosidade da saliva, paladar, olfato, sensação de mudança na qualidade da fala e uso de saliva artificial (tabela 1).

A produção de saliva e autopercepção do fluxo salivar ao longo do tratamento demonstram incremento contínuo, progressivo e linear até o final da oitava sessão, conforme descrito na figura 2. O SSF aumentou significativamente em condições

basais (quarta sessão) e após a aplicação da TENS (terceira sessão). Um ponto relevante observado no comportamento do SSF é a tendência de manutenção dos ganhos obtidos, visto que a média dos valores basais segue aumentando, de forma linear e paralela à produção da saliva registrada após a estimulação elétrica. Na sexta aplicação o SSF supera significativamente às medidas basais registradas na quarta sessão e às medidas pós TENS registradas na terceira sessão. Os valores da autopercepção da produção de saliva relatados na quinta sessão superaram significativamente os valores iniciais e também se mantiveram estáveis até o final do seguimento (tabela 2).

Ao analisar o efeito crônico da TENS sobre o SSF (figura 3), pode-se constatar que a elevada discrepância entre os grupos (Effects Size = 2,14) se mantém estável até o final do follow-up (180 dias). Um aspecto relevante que a análise de probabilidade condicional evidenciou, foi o ponto de corte estabelecido como necessário para que o fluxo salivar fosse capaz de gerar significativa influência nos relatos de autopercepção da produção de saliva. Segundo o resultado da curva Roc, valores acima de 0,7 mL/min determinam valores de percepção que correspondem a graduações ≥ 5 na AVS (figura 4).

A análise do grau de dependência entre o SSF e a dose de irradiação utilizada na RT ($r = 0,06$, $p > 0,05$) e o tempo transcorrido entre o final da RT e a avaliação do fluxo salivar ($r = 0,05$, $p > 0,05$) demonstram correlações insignificantes. No entanto, a intensidade da corrente elétrica suportada pelos pacientes durante a intervenção (38.8 ± 7.5 mA) resultou fraca correlação com a variação entre o SSF inicial e final ($r_s = 0.27$, $p = 0,102$), mas houve forte e significativa correlação (dependência) entre o valor inicial do SSF com ao valor alcançado ao final do tratamento com TENS (figura 5). Este resultado indica que a taxa de sucesso do tratamento com TENS está diretamente relacionada à produção de saliva no início do tratamento. Na análise de probabilidade condicional verificou-se que o sucesso terapêutico do TENS (SSF final ≥ 1 mL/min) ocorreu somente quando o valor inicial do SSF foi de pelo menos 0,18 mL/min (Curva Roc, sensibilidade = 1.0, especificidade = 0.87, área = 0.889, IC = 0.81 – 0.96, $p = < 0,0001$). A probabilidade de sucesso e o número necessário de pacientes tratados para se obter êxito terapêutico foi analisada para três pontos de corte distintos: para o valor de SSF que determinou nota superior a 5 na graduação da autopercepção do fluxo salivar (0,7 mL/min) e para os dois valores de SSF considerados normais (1 e 1,5 mL/min). Conforme

descrito na figura 5 observa-se que o número de pacientes beneficiados pelo tratamento com TENS aumenta à medida em que os valores se aproximam do ponto de corte estabelecido como clinicamente significativo (0,7 mL/min).

As notas atribuídas à percepção do fluxo salivar (AVS) mudaram em função do grupo ($F = 24.169$, $p < 0.0001$), do tempo transcorrido ($F = 104.367$, $p < 0.0001$) e da interação entre grupo e tempo ($F = 103.673$, $p < 0.0001$), conforme consta na tabela 2. A correlação entre o SSF e a pontuação na AVS reduziu após o tratamento com TENS (avaliação inicial $r_s: 0.72$, $p=0.001$; 30 dias $r_s: 0.43$, $p=0.008$; 90 dias $r_s: 0.47$, $p=0.003$; 180 dias $r_s: 0.46$, $p=0.004$) Ainda assim, houve modera correlação entre a autopercepção do fluxo salivar e o escore total do WU-QOL avaliada no grupo TENS ao final do seguimento ($r_s: 0.476$, $p= 0.039$).

Houve também, no grupo tratado, moderadas correlações entre SSF e o escore total do WU-QOL ($r_s: 0.48$; $p=0,003$), qualidade da mastigação ($r_s: 0.47$; $p=0,003$), qualidade da deglutição ($r_s: 0.41$; $p=0.011$), qualidade do paladar ($r_s: 0.37$; $p=0.024$) e qualidade da saliva ($r_s: 0.47$; $p=0.004$). A análise de variância mostrou efeito significativo do tratamento, do tempo e da interação entre tratamento e tempo para os escores de deglutição (tratamento $\chi^2 < 0.001$; tempo $\chi^2 < 0,001$ e tratamento vs tempo $\chi^2 < 0,001$), mastigação (tratamento $\chi^2 = 0.003$; tempo $\chi^2 = 0,007$ e tratamento vs tempo $\chi^2 = 0,007$), fala (tratamento $\chi^2 < 0.001$; tempo $\chi^2 < 0,001$ e tratamento vs tempo $\chi^2 < 0,001$) e saliva (tratamento $\chi^2 = 0.002$; tempo $\chi^2 < 0,001$ e tratamento vs tempo $\chi^2 < 0,001$). Enquanto que a percepção do paladar foi significativamente diferente apenas na interação entre tratamento e tempo (tratamento $\chi^2 = 0.097$; tempo $\chi^2 = 0,098$ e tratamento vs tempo $\chi^2 < 0,001$).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram, com consistência, que oito aplicações locais de TENS promovem aumento do fluxo salivar nos pacientes que evoluem com hipossalivação após RT para cânceres de cabeça e pescoço. Em boa parte dos casos (30%), a recuperação da função das glândulas salivares produziu saliva em quantidade suficiente (0.7 mL/min) para ser pontuada com nota igual ou superior à 5 na avaliação da autopercepção do fluxo salivar. Os benefícios da eletroestimulação sobre o SSF tiveram significativa influência nos aspectos da qualidade de vida relacionados à pacientes com câncer de cabeça e pescoço, alterando de maneira significativa e sustentada os escores totais no WU-QOL ao

longo de todo o follow-up. Até onde sabemos, esse é o primeiro estudo que demonstra o aumento sustentado do SSF 180 dias após o término do tratamento com TENS.

O comportamento da produção salivar ao longo do seguimento sugere que os ganhos obtidos com a TENS podem se manter mesmo depois de 180 dias. O indício de que os benefícios se estendem à longo prazo surge precocemente a partir da quarta sessão de aplicação da corrente, onde o acompanhamento diário do SSF basal mostra elevação progressiva e linear até o término da oitava aplicação. Esses resultados indicam que o potencial terapêutico deste recurso não se esgota dentro do período estipulado nesse protocolo. Esta constatação fica claramente indicada nas linhas de tendência da figura 2 que apontam linearmente para valores ainda maiores se mais sessões fossem incluídas no tratamento. Em paralelo aos valores do SSF registrados ao longo de todo o seguimento, a autopercepção do fluxo salivar (AVS) e os escores totais do WU-QOL também se mantiveram significativamente elevados até o final do período estudado.

A análise matemática mostra que os relatos da percepção sensorial para valores medianos de pontuação na AVS ocorre, para esses pacientes, a partir de fluxos salivares superiores a 0,7 mL/min. Essa informação é extremamente relevante, pois possibilita que os resultados clínicos do tratamento sejam estratificados por diferentes pontos de corte. Conforme demonstrado na figura 5, é presumível supor que respostas clínicas favoráveis sejam obtidas com valores de fluxo salivar inferior aos preconizados na literatura como normais para a população saudável, ou seja igual ou superior a 1,0 mL/min¹⁶⁻¹⁸. Contudo, essa análise clínica diverge de outro estudo onde a hipossalivação não foi significativamente relacionada à autopercepção²².

Clinicamente, a melhora significativa dos domínios deglutição, mastigação, saliva, fala e paladar reforçam a expectativa de que o uso da TENS promova benefícios que contraponham os efeitos adversos usualmente induzidos sobre as glândulas salivares durante o tratamento multimodal de tumores de cabeça e pescoço. As alterações observadas na quantidade e qualidade da saliva acabam por interferir em funções interdependentes como mastigação, fala e deglutição, identificadas em ambos os grupos na avaliação inicial. Existem dados na literatura demonstrando que o baixo fluxo salivar está associado à piores escores totais de qualidade de vida geral e nos domínios da fala, sono, deglutição, contato social,

função vocal e estado nutricional²³⁻²⁶.

Outro aspecto importante que se relaciona à clínica desses pacientes é a presença de xerostomia. Contudo, a hipofunção da glândula salivar com subsequente redução da produção de saliva não significa necessariamente critério para determinar a manifestação da sensação de xerostomia. Nosso estudo não avaliou a sensação subjetiva dos pacientes para esta finalidade (xerostomia), visto que tal sensação pode ocorrer mesmo diante de fluxo salivar preservado^{27,28}.

Quanto à análise dos fatores que poderiam influenciar na produção de saliva, observamos que não houve influencia significativa da intensidade da eletroestimulação, da dose da irradiação ionizante e do tempo de término da RT, diferentemente do estudo piloto publicado recentemente²⁹ onde a intensidade e a dose da RT foram determinantes na resposta à técnica. Por outro lado, ficou caracterizada na figura 5, a forte relação de dependência fluxo salivar inicial. Nossos resultados mostraram que os escores de autopercepção de fluxo salivar maior ou igual a 5, só ocorreram nos voluntários que apresentaram valor inicial de SSF a partir de 0,18 mL/min. Essa correlação é extremamente relevante para no uso clínico diário, pois auxilia na determinação da predição de sucesso terapêutico. Contudo, não podemos limitar o alcance dessa técnica a este ponto de corte, pois é possível que mesmo com valores menores, possa haver beneficiar com o aumento no número de sessões de eletroestimulação.

Muito embora não se saiba exatamente os mecanismos que levam a hipossalivação após a RT, estudos anatomopatológicos demonstraram que a irradiação ionizante provoca nas glândulas salivares maiores degranulação, danos na membrana celular, necrose celular nos ácinos, inflamação crônica e fibrose lobular, principalmente intraductal^{30,31}. As informações são mais escassas para as glândulas salivares menores, mas por serem numerosas e compostas por células mucóides em sua maioria, são menos suscetíveis a danos secundários à radiação³¹⁻³³.

Do mesmo modo, a RT também induz mudanças bioquímicas na composição da saliva. A diminuição de bicarbonato e aumento da concentração de sódio, cálcio e magnésio, somam-se à redução da quantidade de água tornando a saliva mais viscosa e ácida (pH entre 7-5)³⁴. Estas alterações podem refletir nas queixas relatadas pelos pacientes na avaliação da autopercepção da saliva, mas as significativas alterações nos domínios da deglutição, mastigação, saliva, paladar e

fala, inferem que a qualidade da saliva tenha sido restaurada total ou parcialmente, após o tratamento.

Ao comparar o único método reconhecido para tratamento da hipossalivação (Pilocarpina), os resultados deste estudo mostram que a TENS supera o medicamento que promove aumento no fluxo salivar dentro da faixa de 0,05 a 0,1 mL/min³⁵. A magnitude do aumento obtido pelo TENS é superior ao medicamento, visto que em 4 casos houve reabilitação completa do fluxo salivar superando inclusive o mais alto valor de normalidade citado na literatura (1,5 mL/min)³⁶. Para esse valor mais alto de normalidade, o percentual de sucesso terapêutico foi de 11% com o NNT de 9,2. Ao utilizar 1 mL/min como ponto de normalidade^{4-6,37} o percentual de sucesso evidencia ainda mais relevância terapêutica, conforme demonstrado na figura 5. Porém, quando comparado à Pilocarpina, a aplicabilidade terapêutica da TENS é superior pois 1) apresenta menor número de contraindicações, 2) reduzido número de efeito adverso (nenhum relato ao longo de todo o seguimento deste estudo) e 3) ganhos que se mantem a longo prazo.

Vijayan, et al. (2014)³⁸ testaram o efeito agudo da TENS (50 Hz) aplicado localmente nas glândulas parótidas de pacientes submetidos a RT e registraram aumento da produção de saliva de 0,06 mL/min (130%). A estimulação elétrica em pontos de acupuntura também aumentou o SSF ao longo de 4, 6, 9 e 15 meses (de 65% a 83% de incremento)³⁹. Esses achados somam evidências sobre a influência da TENS na função excretora de glândulas salivares afetadas pela RT. Porém, o incremento superior (260%) que registramos após 8 sessões de TENS indicam que posicionar os eletrodos justapostos às glândulas salivares maiores e estimulação com frequência de 50 Hz e largura de pulso de 250 μ s tenha desempenhado importante papel sobre os resultados descritos. Resultados similares foram descritos por Lakshman et al. (2015) que estimularam as parótidas bilaterais com TENS ajustado em 50 Hz e encontraram aumento no fluxo salivar na ordem de 140%⁴⁰.

As evidências do uso da TENS para o tratamento das disfunções das glândulas salivares afetadas por RT são ainda pequenas e questionáveis, e dificultam a generalização dos resultados. Dentre as principais lacunas a respeito da viabilidade do tratamento da hipossalivação a partir do uso da eletroestimulação, está o método de mensuração do fluxo salivar, a divergência dos equipamentos e parâmetros utilizados, assim como do período escolhido para estimulação. Isso dificulta a comparação dos nossos resultados com as informações disponíveis na

literatura. Por este motivo, tivemos o cuidado de descrever os detalhes do protocolo de indução e avaliação do fluxo salivar, que foi estruturado com base no método de sialometria estimulada mecanicamente. No estudo Jensen et al. (2010), a secreção salivar estimulada mecanicamente foi substancialmente maior que a secreção não estimulada, indicando que a determinação da capacidade funcional das glândulas salivares pode variar em função do método de avaliação escolhido⁴¹. Esses achados sugerem que o fluxo salivar pode ser facilmente subestimada quando se utiliza métodos de avaliação que não incluam algum tipo de estimulação sensorial.

LIMITAÇÕES

Apesar de tentar corrigir falhas metodológicas identificadas na literatura e promover um ensaio clínico robusto que permitisse verificar a aplicabilidade clínica da intervenção, nosso estudo não incluiu a avaliação da qualidade da saliva. Outro ponto importante que identificamos após o tratamento estatístico, foi o incremento contínuo do fluxo salivar até a oitava sessão de eletroestimulação, sugerindo que o potencial terapêutico da TENS ainda não foi totalmente explorado. Por fim, a inclusão de outros métodos de sialometria (estimulada e não estimulada) poderia ser útil para facilitar a comparação com os dados disponíveis na literatura.

CONCLUSÃO

A TENS aumentou significativamente o fluxo salivar, demonstrando potencial terapêutico relevante e duradouro por pelo menos 180 dias, para pacientes com hipossalivação após RT para câncer de cabeça e pescoço. Estes achados foram acompanhados por melhora significativa da autopercepção do fluxo salivar e da qualidade de vida.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas

Variável	CG (n=31)	TENS (n=37)	p-value
Idade (anos)	59,9 ± 5,8	57,5 ± 8,1	0,174
Sexo Masculino	31 (100)	33 (89)	0,120
Estado Civil			
<i>Casado</i>	22 (71)	26 (70)	0,847
Escolaridade			
<i>Analfabeto</i>	1 (3)	1 (3)	
<i>Ensino fundamental (incom+compl)</i>	18 (58)	20 (54)	0,985
<i>Ensino médio (incom+compl)</i>	9 (29)	12 (32)	
<i>Superior (incom+compl)</i>	3 (10)	4 (11)	
Localização da Neoplasia			
<i>Nasofaringe</i>	3 (10)	2 (5)	
<i>Orofaringe</i>	23 (74)	29 (78)	1
<i>Laringe</i>	5 (16)	6 (16)	
Tabagista ativo	4 (13)	4 (11)	1
Etilista Ativo	2 (7)	2 (5)	1
Alimentação			
<i>Via Oral</i>	27 (87)	32 (87)	
<i>Todas as consistências</i>	21 (68)	24 (65)	
<i>Pastosa</i>	2 (7)	3 (8)	0,999
<i>Pastosa Liquidificada</i>	3 (10)	4 (11)	
<i>Líquida</i>	1(3)	1(3)	
Deglutição			
<i>Sensação de alimento parado</i>	9 (29)	12 (32)	
<i>Tosse ou engasgo</i>	3 (10)	4 (11)	0,985
<i>Facilitação com líquido</i>	17 (55)	19 (51)	
Ingestão de água (L/dia)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,781
Acorda a noite para ingerir líquido	22 (71)	27 (73)	1
Respiração			
<i>Traqueostomia</i>	2 (7)	3 (8)	1
Quimioterapia	20 (65)	24 (65)	1
Cirurgia	15 (52)	19 (54)	1
Radioterapia			
<i>Método de irradiação 2D</i>	31 (100)	37 (100)	1
<i>Dose de RT (GY)</i>	66 (60 - 70)	70 (60 - 70)	0,622
<i>Tempo de Término da RT (meses)</i>	5 (3 - 14)	4 (2.5 - 12)	0,682
Analogic Visual Scale (0-10)	2 (1 - 6)	2 (1 - 6)	1
<i>Mudança na Viscosidade da saliva</i>	27 (87)	33 (89)	1
<i>Mudança no paladar</i>	30 (97)	36 (97)	1
<i>Mudança no Olfato</i>	13 (42)	15 (41)	1
<i>Mudança na fala</i>	24 (77)	30 (81)	0,944
Utilizou a saliva artificial	7 (23)	8 (22)	1

RT = Radioterapia; GY = Intensidade da irradiação expressa em Gray; AVS = escala analógica visual utilizada para determinar a auto percepção do fluxo salivar. Dados expressos em média ± desvio padrão da média / mediana e variação interquartil (25% - 75%) / frequência absoluta e relativa (%).

Table 2: Self-perception of salivary flow available by analogic visual scale (AVS).

AVS		95% Wald confidence Interval			
Time	Group	Mean	Std. Error	Lower	Upper
Pre	CG	2,451	0,298	1,931	3,112
	TENS	2,459	0,255	2,006	3,014
30 days	CG	2,451	0,298	1,931	3,112
	TENS	*5,567	0,207	5,174	5,990
90 days	CG	2,453	0,299	1,932	3,116
	TENS	*5,756	0,214	5,351	6,192
180 days	CG	2,454	0,299	1,932	3,118
	TENS	*5,973	0,224	5,548	6,439

Analysis of variance between groups, treatment and time. * = $p < 0,001$ when compared to the pre test of the TENS group and for all moments of the CG.

FIGURAS

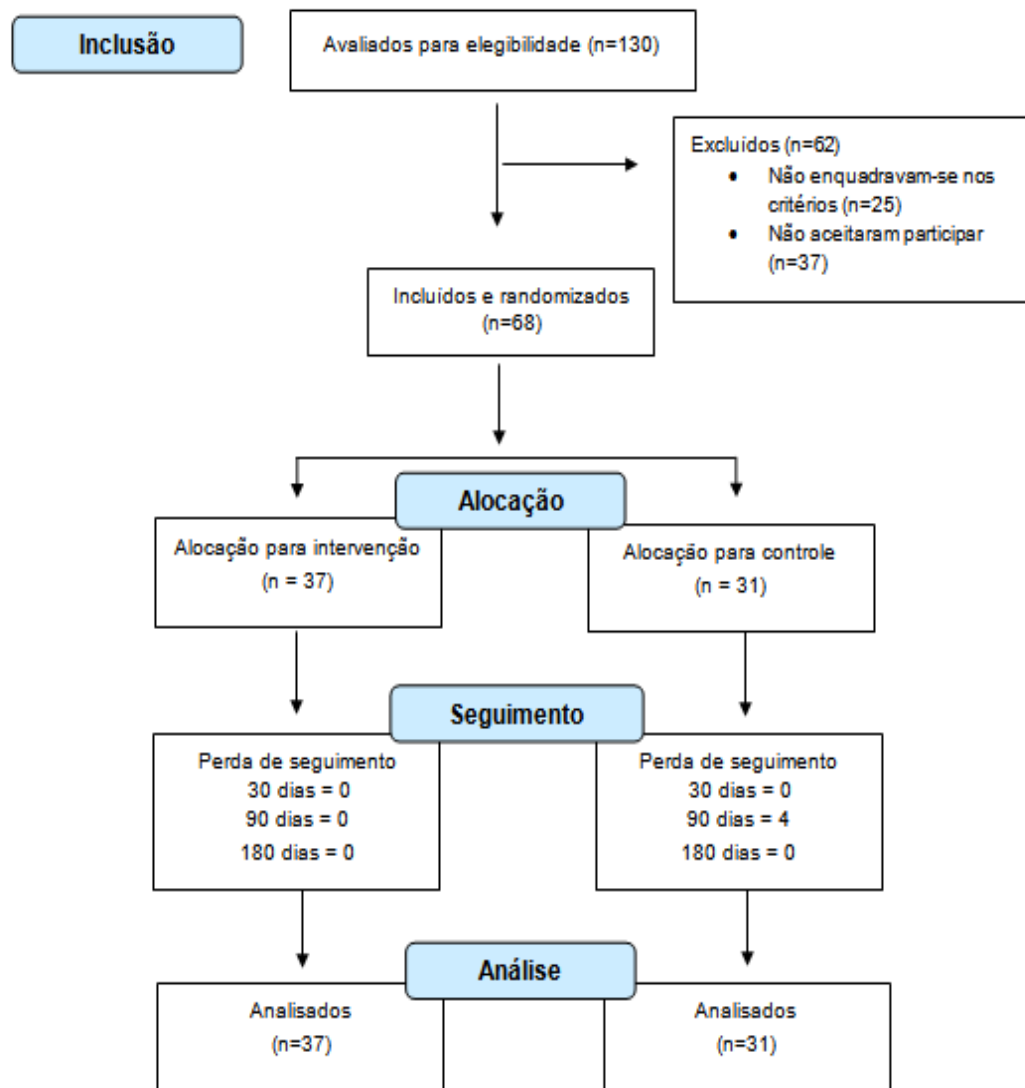


Figura 1. Diagrama conforme diretriz estabelecida no Consort¹⁴.

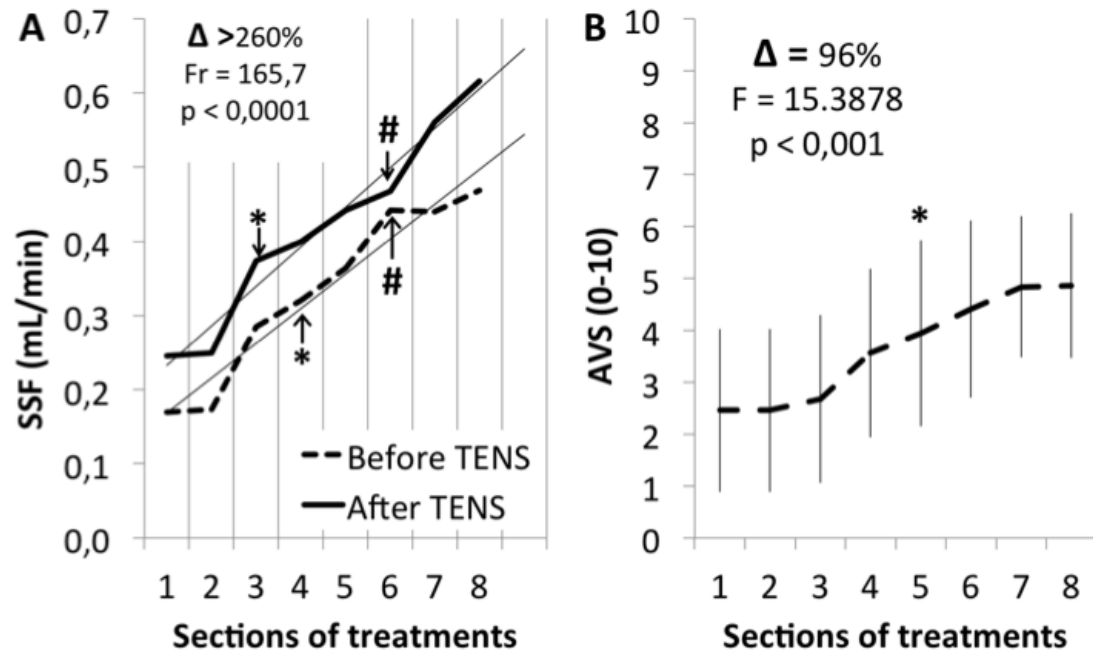


Figura 2: Comportamento do A) fluxo salivar estimulado (SSF) e da B) autopercepção do fluxo salivar avaliado pela escala analógica visual (AVS) ao longo das 8 sessões de tratamento (TENS). Os dados representam a média, o erro padrão e o desvio padrão da média das avaliações realizadas em condições basais (before TENS) e ao final das sessões diárias (after TENS). Δ = variação percentual entre os valores obtidos no início e ao final das oito sessões, * = $p < 0.05$ quando comparado à primeira sessão, # = $p < 0.05$ quando comparado a terceira e quarta sessões (*).

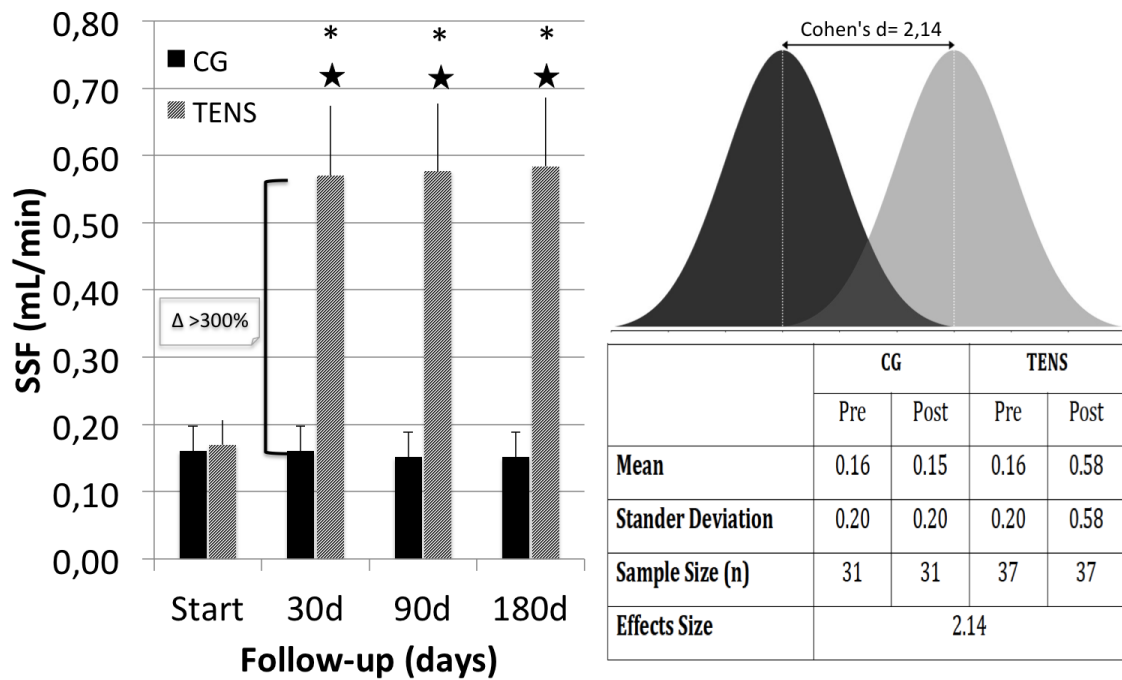


Figura 3: Fluxo salivar estimulado (SSF) nos grupos controle (CG) e tratado com eletroestimulação (TENS) ao longo de todo o período de follow-up (início, 30, 90 e 180 dias). Os dados plotados no gráfico representam a média, o erro padrão padrão da média e variação percentual (Δ) entre os grupos. * = $p < 0.001$ quando comparado ao início do estudo, \square = $p < 0.001$ quando comparado ao GC. O tamanho do efeito padronizado foi avaliado por teste de Cohens'd.

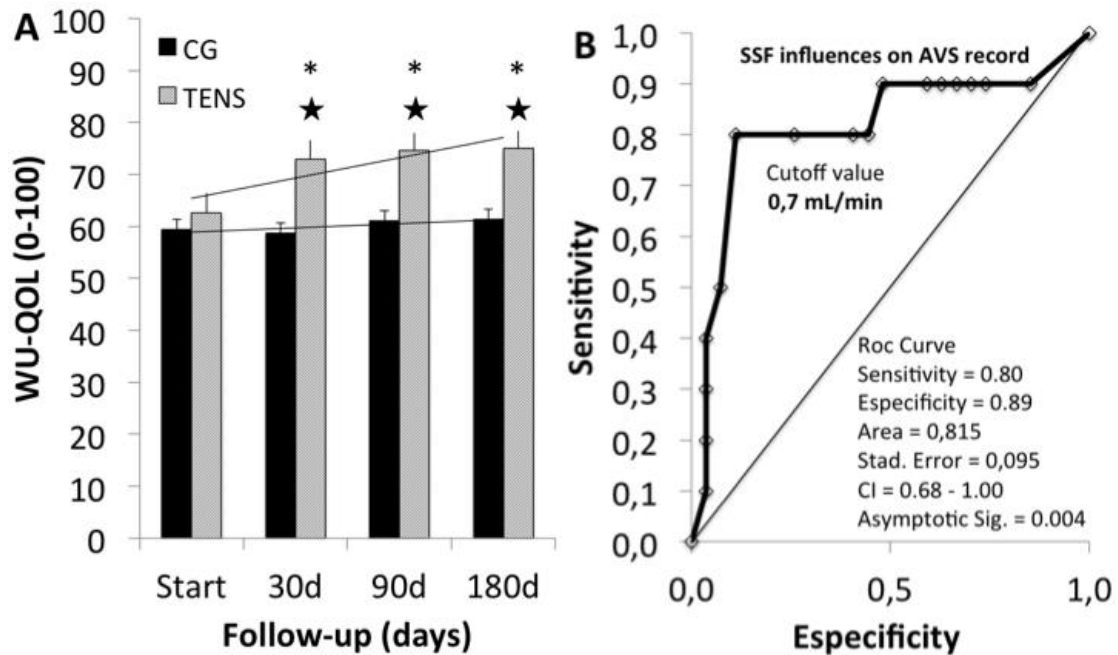


Figura 4: A) Escore total da avaliação da qualidade de vida ao longo de todo o período de follow-up (início, 30, 90 e 180 dias). Os dados representam a média e o erro padrão da média dos grupos controle (CG) e tratados com estimulação elétrica (TESN). * = $p < 0,05$ em relação ao início do estudo, \square = $p < 0.05$ quando comparado ao GC. B) Curva Roc de determinação do valor (ponto de corte) do fluxo salivar estimulado (SSF) necessário para induzir pontuações ≥ 5 na avaliação da autopercepção do fluxo salivar (AVS).

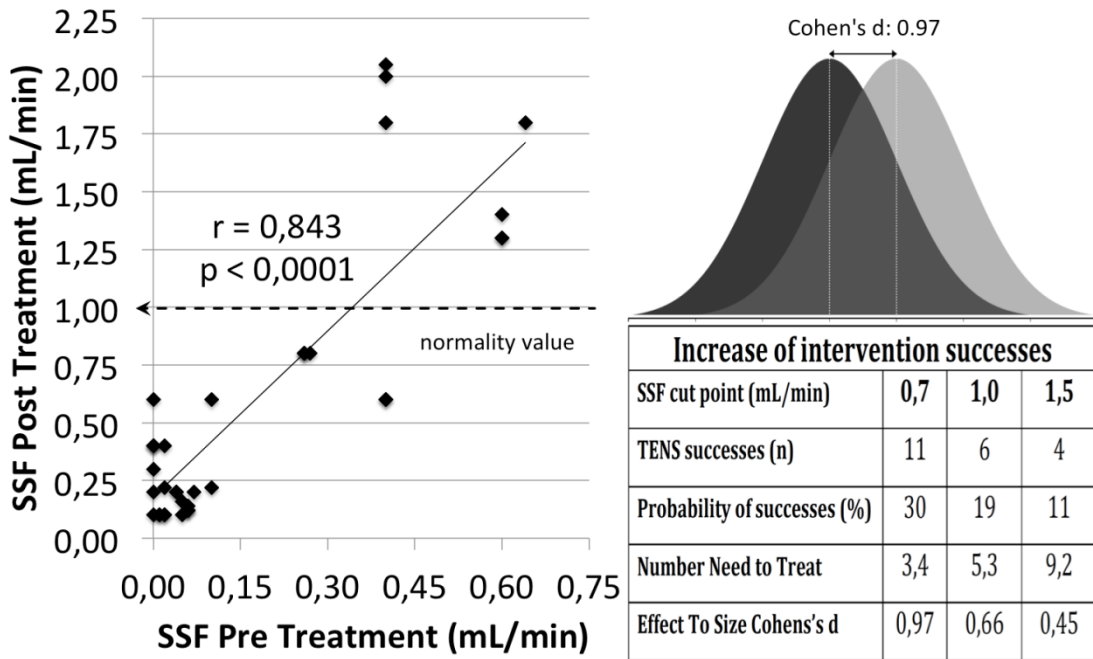


Figura 5: Correlação de Pearson entre o fluxo salivar estimulado (SSF) avaliando no início do estudo (pré tratamento) e após o final das oito sessões de tratamento com TENS (pós tratamento). O tamanho do efeito padronizado foi avaliado por teste de Cohens'd em relação ao número de sucesso terapêutico definido pelos diferentes valores de ponto de corte do SSF.

REFERÊNCIAS

1. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva-the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002; 8(1):12-22.
2. Malpani BL, Jaiswar RK, Samuel AM. Noninvasive scintigraphic method to quantify unstimulated secretions from individual salivary glands. *AurisNasus Larynx.* 1999; 6(4):453-456.
3. Tárzia O. Halitose: um desafio que tem cura. Rio de Janeiro: Epub; 2003.
4. Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of clinical cariology.* 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1994.
5. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. *Saliva and oral health.* 3rd ed. London: BDJ Books; 2004.
6. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987;66:648-653.
7. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7:175-83.
8. 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.
9. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62:1187-94.
10. Cooper J, 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.
11. 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): 245-248.
12. Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín GR, Lafaurie GI, Matranga D, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Medicine.* 2012;113(6):773-781.
13. Dawes C, Cross HG, Baker CG, Chebib FS, The influence of gland size on flow rate and composition of human parotid gland saliva. *J Can Dent Assoc.* 1978;44:21-25.
14. 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; 99:316-20.
15. 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 Nov;44(11):845-50.
16. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
17. Falcão DP, Mota LMH, Pires AL, Bezerra ACB. Sialometria: aspectos de interesse clínico. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013;53(6):525-531.
18. Conceição MD, Marocchio LS, Fagundes RL. Técnica de Sialometria para uso na prática clínica diária. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* 2006; 60:350-304.
19. Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res.* 1988;67:1225-8.
20. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? Normal function defined. *J Am Dent Assoc.* 1991;122:63-69.
21. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, Weymuller EA, Kowalski LP. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2006;28(12):1115-21.
22. Wiener RC, Wu B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E, et al. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc.* 2010 Mar;141(3):279-84.
23. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W (2008) The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer* 16:171-179
24. Roh JL, Kim AY, Cho MJ (2005) Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. *J Clin Oncol* 23:3016-3023.
25. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI (2002) Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 24:737-747 200.
26. Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grotz KA (2006) Quantifying radioxerostomia: salivary flow rate, examiner's score, and quality of life questionnaire. *Strahlenther Onkol* 182:336-341.
27. Wiener RC, Wu B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E, et al. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc.* 2010 Mar;141(3):279-84.

28. Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdamghan N, Nakhaei M, Bahador M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med*.
29. Paim et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) on hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region - a preliminary study. *CoDAS* 2018;30(3): e20170143 DOI: 10.1590/2317-1782/20182017143
30. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*. 2009 Oct;88(10):894-903. doi: 10.1177/0022034509343143.
31. Konings AW, Coppes RP, Vissink. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):1187-94
32. Van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, Langendijk JA. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):545-52. doi: 10.1016/j.radonc.2009.09.008. Epub 2009 Oct 21.
33. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent*. 2005 Mar;33(3):223-33. Epub 2004 Dec 19.
34. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Feb 4;11:171-88. doi: 10.2147/TCRM.S70652. eCollection 2015.
35. Cho MA, Ko JY, Kim YK, Kho HS. Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its a etiology. *J Oral Rehabil*. 2010 Mar;37(3):185-93. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.02037.x. Epub 2009 Dec 1.
36. Douglas C. *Tratado de fisiologia aplicada à fonoaudiologia*. São Paulo: Robe Editorial; 2002.
37. ?
38. Vijayan A., Asha M.L., Babu S., Chakraborty S. Prospective phase II study of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-radiation patients. *Clin Oncol*. 2014;26(12):743–747.
39. Wong RKW, Deshmukh S, Wyatt G, et al. Wong, R.K.W., Deshmukh, S., Wyatt, G. et al. RTOG 0537 phase 2/3 study comparing acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating early radiation-induced xerostomia: phase 3 preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92: 220–227
40. Lakshman A.R., Babu G.S., 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;11:229.
41. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies NA. 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. doi: 10.1007/s00520-010-0827-8. Epub 2010 Mar 17.

5 ARTIGO A SER SUBMETIDO NO JOURNAL OF ORAL REHABILITATION

EFFECT OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION (TENS)
ON SALIVARY FLOW OF PATIENTS WITH HYPOSALIVATION INDUCED BY
RADIOTHERAPY IN THE HEAD AND NECK REGION - RANDOMIZED CLINICAL
TRIAL

RUNNING HEAD: ELECTRO-STIMULATION FOR HYPOSALIVATION

Paim, ED¹; Berbert, MCB²; Zanella, VG³; Martins, VB⁴; Macagnan, FE⁵.

Article type : Original Article

¹Speech Therapist, Specialist in Onco-hematology at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Master's Student in the Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences from the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre/RS – Brazil.

fono.emille@yahoo.com.br

² Speech Therapist, Phd in Mechanical Engineering, Professor at the Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre/RS – Brazil.

monalise@ufcspa.edu.br

³Doctor, Head and Neck Surgeon at Hospital Santa Rita da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA). Porto Alegre/RS – Brazil.

drvirgilioccp@gmail.com

⁴Speech Therapist at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Master's Degree in Medical Sciences. Porto Alegre/RS – Brazil.

vera.martins@santacasa.tche.br

⁵ Physical Therapist, Phd, Professor at Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Porto Alegre/RS - Brazil. *fabriciom@ufcspa.edu.br*

Corresponding author: Émille Dalbem Paim - *fono.emille@yahoo.com.br*

Avenida Independência 190/805. Centro, 90035-070, Porto Alegre/RS - Brasil.

Telephone: +55 (51)99546-4041

Article category: Original research

Conflict of interest: none

ABSTRACT

Introduction: Hyposalivation is a frequent complication after treatment with radiotherapy which reduces patients' quality of life and affects their stomatognathic functions. **Objective:** To evaluate the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on the salivary flow of individuals with hyposalivation. **Methods:** In this randomized clinical trial, 68 patients were randomly assigned to two groups: control (n=31) and TENS (n=38). After an initial clinical evaluation, the TENS group received 8 sessions (50Hz, 250ms, applied twice-weekly, directly on the salivary glands with the greatest intensity tolerated for 20 minutes). Stimulated salivary flow (SSF) was evaluated through sialometry with the spitting method, and self-perception of saliva production was recorded on a visual analogue scale (VAS), while quality of life was assessed on the University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL). The evaluations were performed at the beginning of the study on a daily basis along the sessions and during the follow-up at 30, 90 and 180 days. **Results:** There was a predominance of males, but the distribution between sexes was symmetric between the groups ($p = 0.120$). The clinical and sociodemographic characteristics were similar between the groups. In the TENS group, the salivary flow showed a progressive increase until the end of the treatment. The effect size of TENS on salivary flow was evident (Effect size = 2.14) and significantly altered the self-perception of saliva production mainly in cases where salivary flow reached values ≥ 0.7 mL/min. SSF remained significantly higher in the TENS group until the end of follow-up ($F = 9.5$, $p = 0.0001$), as well as in the results of the VAS ($H = 143.77$, $p < 0.0001$) and the total score of the UW-QOL ($\chi^2 = 9.162$, $p = 0.02$). **Conclusion:** TENS increased salivary flow and demonstrated relevant and long-lasting therapeutic potential for patients who evolved with hyposalivation after radiotherapy for head and neck cancer.

Keywords: Radiotherapy; Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation; Xerostomia; Speech Therapy; Head and Neck Neoplasms.

INTRODUCTION

Saliva is a vital fluid for stomatognathic functions because it contains enzymes that aid the beginning of the processing of the alimentary bolus, as well as immunoglobulins of the immune system¹. Synthesis and excretion of this fluid are performed by the salivary glands², but salivary function depends on both the volume excreted over time (flow) and the concentration of its constituents³. The values accepted as normal for salivary flow should be above 0.4 mL/minute when unstimulated (spontaneous) and above 1.0 mL/minute after stimulation⁴⁻⁶.

Salivary flow can be affected by drugs, aging, Sjögren's syndrome, diabetes, salivary gland tumors and by radiotherapy (RT)⁵. The salivary acini are highly radiosensitive and prone to functional deficits secondary to apoptosis, necrosis, and changes in signaling pathways, events that are normally attributed to inflammatory process, edema and vascular changes, which are found in glandular tissues irradiated throughout the treatment⁷⁻⁹.

The treatment of head and neck cancers with RT causes different degrees of salivary dysfunction, because it depends on the physical and technical characteristic of the irradiation in use; the area and the dosimetry in use define the early clinical course of salivary dysfunctions when the accumulated doses exceed the mark of 10 Gy¹⁰. RT can reduce salivary flow and also cause biochemical changes such as reduction of pH and increase in viscosity^{8,9}.

Together, these salivary disorders have devastating effects on the physical and psychological well-being of patients by impairing their speech, mastication and deglutition functions. In addition, there is a major impairment of the immune function of the salivary compound, a deficit of modulation of oral microbial flora and dental remineralization, which can cause major oral disorders in the long term^{8,9}.

Therapeutic alternatives to increase salivary flow include medicines, and mechanical, gustatory and electrical stimulation^{10,11}. The mechanism by which the electric current acts upon the function of the glands is not yet clear, but it is believed that the auriculotemporal nerve is involved in the process by means of a reflex mechanism between the afferent pathways, which lead the electrical impulses to the salivatory nuclei (center of salivation) in the medulla oblongata, and efferent pathways of the salivation control system¹²⁻¹⁴. The applicability of this therapeutic approach has been studied since 1986 with positive results in salivary flow¹⁵, but

there is not sufficient evidence in the literature to justify the use of this therapeutic resource.

In this way, the objective of this study was to conduct a controlled and randomized clinical trial with follow-up for 180 days to evaluate the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on the salivary flow of individuals with head and neck cancer who developed hyposalivation.

MATERIALS AND METHODS

This randomized clinical trial had 68 patients with head and neck cancer who developed hyposalivation after treatment with RT (2D method) at an oncology care center. The study was approved by the local Research Ethics Committee (1.440.101) and duly registered in Clinical Trials (NCT03151889). All patients received and signed an Informed Consent Form (ICF) according to Resolution 466/12 CNS/MS and in accordance with the Declaration of Helsinki.

All patients who were included in the study had complaints of xerostomia and hyposalivation, which was confirmed by sialometry. To participate in the study, patients should have finished RT at least 90 days before, present skin integrity, have no history of neck dissection level I and tumor lesion in the salivary glands (submandibular, sublingual, and parotid glands). Patients were excluded when they had severe dysphagia, their volume of stimulated salivary flow was greater than 1.0 mL/minute, used protective substances or glandular salivary stimulants, used a pacemaker or for any other reason that prevented them from undergoing TENS.

<<Flow chart (FIGURE 1)>>

An independent researcher randomized eligible volunteers into two groups (TENS and control) through the software *Random Allocation System*. In the TENS Group, the patients participated in a protocol of 8 electro-stimulation sessions (2 weekly sessions), while the control group (CG) was kept under standard conditions (no intervention) over the entire follow-up period. All volunteers underwent initial and final clinical assessments and measurements of SSF, self-perception of salivary flow and quality of life in the follow-up at 30, 90 and 180 days. Throughout the treatment with TENS, SSF and self-perception of salivary flow were measured before and after each application of electric current.

Clinical assessment:

The clinical assessment included: (a) oral inspection (appearance of oral mucosa, presence of dryness and cracks, hyperemia), (b) collection of clinical data and c) sociodemographic data. To characterize the sample, the patients were also asked about the possible interference of reduced saliva production on their stomatognathic functions and the use of alternative techniques to reduce the discomfort produced by hyposalivation, e.g, water intake.

The patients were first evaluated by a head and neck surgeon, who performed fiber-optic nasolaryngoscopy, with the purpose of excluding the cases of recurrence of the disease. For this reason, *Xylestesin 2%* was used to anesthetize the interior nasal cavity and reduce the discomfort when the optical fiber was introduced. An endoscope manufactured by Olympus Medical Systems Corp was introduced in one of the nostrils, and a Karl Storz (Model DX II) endoscopy camera and an Olympus CLV-S20 light source were used to inspect the upper aerodigestive tract (nasal cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx and larynx). The exam was complemented by direct oroscopy and palpation of the oral cavity when indicated.

Assessment of salivary flow:

An independent evaluator who was blind to the study groups assessed salivary flow by stimulation with the sialometry technique¹⁷⁻²⁰ through the Halitus® kit. The participants were instructed not to ingest food and beverages and not to smoke or perform oral hygiene for 1 h prior to the assessment. All measurements were performed in the morning to avoid the influence of circadian oscillations. The volunteers were instructed to chew a silicone sialogogue for exactly five minutes without swallowing saliva, but rather placing it in a collection tube during the procedure. To precipitate the foam and convert it into saliva, the medicament Dimeticona was used (three drops to 4 ml; four drops to 8 ml; five drops above 8 ml of foam), each drop of Dimeticona corresponds to 0.02 ml and this value was subtracted from the final result. The amount of saliva and foam was quantified in milliliters (ml) and divided by 5 to determine flow in ml/minute. The flow of 1.0 mL/min (normal) was considered for stimulated saliva⁴⁻⁶.

Self-perception of salivary flow and assessment of quality of life:

Self-perception of salivary flow was quantified with a visual analogue scale (VAS) using a 0-10 point range. The volunteers were supposed to answer the following question: "How much saliva have you produced today?" The greater their perception the higher the assigned score should be in their response. Quality of life was assessed by means of the University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL), validated for the Brazilian population²¹.

Electro-stimulation:

Electro-stimulation was performed with a Neurodyn II-Ibramed® device. Autoclavable silicone electrodes were attached to both sides of patients' face skin, in the region of the major salivary glands: the parotid and submandibular ones. The device was set to produce an electric current for Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) with 50Hz frequency and 250µs pulse width. Intensity was adjusted manually and continuously until reaching the maximum current tolerated by each volunteer. The electro-stimulation session lasted for 20 minutes without interruptions.

Statistical analysis:

The qualitative data were presented as frequency and percentage while the quantitative data, as mean and standard deviation/standard error or median and amplitude, according to their distribution. The normality of variables was assessed by the Shapiro-Wilk test. The comparisons between the groups were performed using Student's t test or the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Associations were found by the Chi-Square test or Fisher's exact test, while correlations were identified by Spearman's correlation test. Comparisons between moments and between groups were evaluated by using models of generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni post-hoc tests according to the intention-to-treat (ITT) method. The determination of the cut-off point which predicts clinical improvement was defined by analyzing the conditional probability obtained by the ROC curve. Standardized effect size was evaluated by Choen's d test, and the number needed to treat (NNT) was determined through the estimation of the success rate (binomial effect size display (BESD)). The statistical significance in use was 5% ($p < 0.05$) and the analyses were made in the statistical software SPSS version 23.

RESULTS

One hundred and thirty patients were evaluated for eligibility; 62 of them were excluded because they did not fit the inclusion criteria or did not agree to participate. The sample was composed of 68 individuals, randomly distributed into CG (n=31) and TENS (n=37). Throughout the follow-up, there were four deaths in the CG (Figure 1). The clinical and demographic characteristics were similar between the groups (Table 1). There was a predominance of males, but the distribution between sexes was symmetric between the groups ($p = 0.120$). The regions with greater neoplastic involvement were the oropharynx followed by the larynx and the nasopharynx. There was no difference between the groups for active smoking and active alcoholism. The largest part of the sample was fed orally with all food consistencies; however, complaints of food stuck in their throat or chest, coughing or choking and the need to drink liquids to facilitate deglutition were frequently reported by volunteers from both groups. The percentage of surgical treatment and chemotherapy was symmetric between the groups and present in more than 50% of the participants. All volunteers were treated by the conventional method of RT (2D), and time of completion of RT and dose of radiation used in the treatment were similar between the groups. The initial SSF was similar between the groups (CG = 0.16 ± 0.20 ; TENS = 0.16 ± 0.20 ; $p > 0.05$), and so were self-perception of salivary flow, viscosity of saliva, taste, smell, feel of change in the quality of speech and use of artificial saliva (Table 1).

Saliva production and self-perception of salivary flow throughout the treatment showed a continuous, progressive and linear increase until the end of the eighth session, as shown in Figure 2. SSF increased significantly in basal conditions (fourth session) and after application of TENS (third session). A relevant point found in the behavior of SSF is the tendency for maintenance of gains, because the mean baseline values increased linearly and parallel to the production of saliva recorded after electro-stimulation. In the sixth application, SSF significantly surpassed the baseline measurements recorded in the fourth session and the measures after application of TENS recorded in the third session. The values of self-perception of saliva production reported in the fifth session significantly exceeded the initial values and also remained stable until the end of follow-up (Table 2).

After analysis of the chronic effect of TENS on SSF (Figure 3), it was found that the high discrepancy between the groups (effect size = 2.14) remained stable

until the end of follow-up (180 days). A relevant aspect that was shown by the conditional probability analysis was the cutoff point established as necessary to ensure that salivary flow was able to significantly influence the reports of self-perception of saliva production. According to the result of the ROC curve, values above 0.7 mL/min determine values of perception that correspond to scores ≥ 5 in the VAS (Figure 4).

The analysis of the degree of dependence between SSF and dose of irradiation used in RT ($r = 0.06$, $p > 0.05$) and time elapsed between the end of RT and the assessment of salivary flow ($r = 0.05$, $p > 0.05$) showed insignificant correlations. However, the intensity of the electric current tolerated by patients during the intervention (38.8 ± 7.5 mA) resulted in a weak correlation with the variation between initial and final SSF ($r_s = 0.27$, $p = 0.102$), but there was a strong and significant correlation (dependency) between the initial value of SSF with the value achieved at the end of the treatment with TENS (Figure 5). This result indicates that the success rate of the treatment with TENS is directly related to the production of saliva at the beginning of the treatment. In the conditional probability analysis, it was found that the therapeutic success of TENS (final SSF ≥ 1 mL/min) occurred only when the initial value of SSF was at least 0.18 mL/min (ROC curve = 1.0, sensitivity, specificity = 0.87, area = 0.889, CI = 0.81 - 0.96, $p < 0.0001$). The probability of success and the number of patients needed to treat to obtain therapeutic success were analyzed for three different cut-off points: for the value of SSF that determined a score above 5 in the degree of self-perception of salivary flow (0.7 mL/min) and for the two values of SSF considered as normal (1 and 1.5 mL/min). As shown in Figure 5, it was found that the number of patients who benefited from the treatment with TENS increased as the values were similar to the cutoff point established as clinically significant (0.7 mL/min).

The scores attributed to the perception of salivary flow (VAS) changed as a function of group ($F = 24.169$, $p < 0.0001$), elapsed time ($F = 104.367$, $p < 0.0001$) and interaction between group and time ($F = 103.673$, $p < 0.0001$), as shown in Table 2. The correlation between SSF and the score in the VAS was reduced after treatment with TENS (initial assessment $r_s: 0.72$, $p=0.001$; 30 days $r_s: 0.43$, $p=0.008$; 90 days $r_s: 0.47$, $p=0.003$; 180 days $r_s: 0.46$, $p=0.004$) Still, there was a moderate correlation between self-perception of salivary flow and total score of the WU-QOL assessed in the TENS group at the end of the follow-up ($r_s: 0.476$, $p= 0.039$).

In the treated group, there were also moderate correlations between SSF and total score of the WU-QOL (r_s : 0.48; $p=0.003$), quality of mastication (r_s : 0.47; $p=0.003$), quality of deglutition (r_s : 0.41; $p=0.011$), quality of taste (r_s : 0.37; $p=0.024$) and quality of saliva (r_s : 0.47; $p=0.004$). The analysis of variance showed a significant effect of treatment, time and interaction between treatment and time for scores of deglutition (treatment $\chi^2 < 0,001$; time $\chi^2 < 0.001$ and treatment vs time $\chi^2 < 0.001$), mastication (treatment $\chi^2 = 0,003$; time $\chi^2 = 0.007$ and treatment vs time $\chi^2 = 0.007$), speech (treatment $\chi^2 < 0,001$; time $\chi^2 < 0.001$ and treatment vs time $\chi^2 < 0.001$) and saliva (treatment $\chi^2 = 0,002$; time $\chi^2 < 0.001$ and treatment vs time $\chi^2 < 0.001$), while the perception of taste was significantly different only in the interaction between treatment and time (treatment $\chi^2 = 0.097$; time $\chi^2 = 0.098$ and treatment vs time $\chi^2 < 0.001$).

DISCUSSION

The results of this study consistently showed that eight applications of TENS increased the salivary flow of patients with hyposalivation caused by RT for head and neck cancer. In most of cases (30%), the recovery of the function of the salivary glands produced saliva in a sufficient amount (0.7 mL/min) to receive a score greater than or equal to 5 in the evaluation of self-perception of salivary flow. The benefits of electro-stimulation on SSF had a significant influence on the aspects of quality of life of patients with head and neck cancer, changing the total scores in WU-QOL significantly and consistently throughout the follow-up. To date, this is the first study that demonstrates the sustained increase of SSF at 180 days after the end of treatment with TENS.

The behavior of salivary production throughout the follow-up suggests that the gains achieved with TENS may remain even after 180 days. The indication that the benefits continue in the long term can be seen early, as of the fourth session of application of the current, in which daily monitoring shows a linear and progressive increase of basal SSF until the end of the eighth application. These results indicate that the therapeutic potential of this resource is not confined within the period stipulated in this protocol. This finding is clearly shown in the trend lines in Figure 2, which linearly point to even higher values if more sessions were included in the treatment. In parallel to the SSF values recorded throughout the follow-up, perception of salivary flow (VAS) and total scores of the WU-QOL also remained significantly

high until the end of the study period.

The mathematical analysis shows that sensory perception for median score values in the VAS is reported, for these patients, when salivary flows exceed 0.7 mL/min. This information is extremely important, because it allows the clinical results of the treatment to be stratified by different cutoff points. As shown in Figure 5, it can be assumed that favorable clinical responses are found when salivary flow values are lower than those recommended in the literature as normal for the healthy population, i.e. greater than or equal to 1.0 mL/min¹⁶⁻¹⁸. However, this clinical analysis differs from another study in which hyposalivation was not significantly related to self-perception²².

Clinically, the significant improvement in deglutition, mastication, saliva, speech and taste reinforce the expectation that the use of TENS brings benefits which offset adverse effects usually induced on the salivary glands during the multimodal treatment of head and neck tumors. The changes in the quantity and quality of saliva eventually interfere in interdependent functions such as mastication, speech and deglutition, identified in both groups in the initial assessment. There are data in the literature showing that low salivary flow is associated with the worst total scores of quality of life in general and in speech, sleep, deglutition, social contact, vocal function and nutritional status²³⁻²⁶.

Another important aspect relative to the clinic status of these patients is the presence of xerostomia. However, hypofunction of the salivary gland with subsequent reduction of saliva production is not necessarily a criterion to determine the manifestation of the feeling of xerostomia. The present study did not evaluate the subjective sensation of patients for this purpose (xerostomia), because such sensation may occur even in the face of normal salivary flow^{27,28}.

After an analysis of factors that could influence the production of saliva, it was found that there was no significant influence of intensity of stimulation, dose of ionizing radiation and time of completion of RT, unlike the findings of a recently published pilot study²⁹ in which intensity and dose of RT were determinants in the response to the technique. Conversely, Figure 5 shows a strong relationship of dependency of initial salivary flow. The results of the present study showed that the scores of self-perception of salivary flow which were greater than or equal to 5, only occurred in the volunteers who showed initial value of SSF of 0.18 mL/min or higher. This correlation is extremely relevant to daily clinical use, because it assists in

determining the prediction of therapeutic success. However, the scope of this technique cannot be limited to this cutoff point, because even with lower values, there may be benefits of an increase in the number of electro-stimulation sessions.

Although it is not exactly known which mechanisms lead to hyposalivation after RT, pathological studies have shown that ionizing radiation causes degranulation in the salivary glands, as well as damage to the cell membrane, acinar cell necrosis, chronic inflammation and lobular fibrosis, especially within the ducts^{30,31}. Information is more limited for the minor salivary glands, but because they are numerous and mostly composed of mucoid cells, they are less susceptible to damage secondary to radiation³¹⁻³³.

Similarly, RT also induces biochemical changes in the composition of saliva. As a result of the reduction of bicarbonate and the increase in the concentration of sodium, calcium and magnesium, as well as the reduction of the quantity of water, saliva becomes more viscous and acidic (pH between 7-5)³⁴. These changes may reflect the complaints reported by patients in the assessment of self-perception of saliva, but these significant changes in deglutition, mastication, saliva, taste and speech suggest that the quality of saliva has been fully or partially restored after the treatment.

When comparing the only method recognized for treatment of hyposalivation (Pilocarpine), the results of this study show that TENS surpasses the medicine, which promotes an increase in the salivary flow within the range of 0.05 to 0.1 mL/min³⁵. The magnitude of the increase achieved by TENS is higher than that of the medicine, since salivary flow was completely restored and surpassed the highest value of normality cited in the literature (1.5 mL/min)³⁶. For this higher value of normality, the percentage of therapeutic success was 11% with NNT of 9.2. When using 1 mL/min as a point of normality⁴⁻⁶, the percentage of success highlights therapeutic relevance even further, as shown in Figure 5. However, when compared to Pilocarpine, the therapeutic applicability of TENS is superior because 1) it has a smaller number of contraindications, 2) there is a reduced number of adverse effects (no reports throughout the follow-up of this study) and 3) gains are maintained in the long term.

Vijayan, et al. (2014)³⁷ tested the acute effect of TENS (50 Hz) applied topically on the parotid glands of patients submitted to RT and found an increase in the production of saliva of 0.06 mL/min (130%). Electro-stimulation in acupuncture

points also increased the SSF over 4, 6, 9 and 15 months (increment from 65% to 83%)³⁸. These findings add evidence about the influence of TENS in the function of salivary glands affected by RT. However, the larger increase (260%) found after 8 TENS sessions indicate that placing the electrodes juxtaposed to the salivary glands and providing stimulation with a frequency of 50 Hz and pulse width of 250 μ s have played an important role in the results described above. Similar results were described by Lakshman et al. (2015), who stimulated the bilateral parotid glands with TENS set at 50 Hz and found an increase in salivary flow in the order of 140%³⁹.

Evidence of the use of TENS for the treatment of dysfunctions of salivary glands affected by RT is still scarce and questionable, and hinder the generalization of results. The main gaps concerning the feasibility of treating hyposalivation by using electro-stimulation include the method of salivary flow measurement, differences in the equipment and the parameters in use, as well as the period chosen for stimulation. This complicates the comparison of the results of the present study with the information available in the literature. For this reason, the details of the protocol for induction and assessment of salivary flow were carefully described. The protocol was structured on the basis of the method of mechanically stimulated sialometry. In the study of Jensen et al. (2010), mechanically stimulated salivary secretion was substantially greater than unstimulated secretion, indicating that the determination of the functional capacity of the salivary glands may vary depending on the method chosen for assessment⁴⁰. These findings suggest that salivary flow can be easily underestimated when using assessment methods that do not involve some type of sensory stimulation.

Despite the attempt to correct methodological failures identified in the literature and promote a robust clinical trial that would check the clinical applicability of the intervention, the present study did not include the assessment of saliva quality. Another important point that was identified after the statistical treatment was the continuous increase of salivary flow until the eighth session of electro-stimulation, suggesting that the therapeutic potential of TENS has still not been fully explored. Finally, the inclusion of other methods of sialometry (stimulated and unstimulated) could be helpful to facilitate the comparison with the data available in the literature.

CONCLUSION

TENS significantly increased salivary flow, demonstrating a significant and long-lasting therapeutic potential for at least 180 days for patients with hyposalivation after RT for head and neck cancer. These findings were accompanied by a significant improvement in self-perception of salivary flow and quality of life.

Conflict of interest: The authors have stated explicitly that there are no conflicts of interest in connection with this article.

REFERENCES

42. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva-the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002; 8(1):12-22.
43. Malpani BL, Jaiswar RK, Samuel AM. Noninvasive scintigraphic method to quantify unstimulated secretions from individual salivary glands. *AurisNasus Larynx.* 1999; 6(4):453-456.
44. Tárzia O. Halitose: um desafio que tem cura. Rio de Janeiro: Epub; 2003.
45. Tenovuo J, Lagerlöf F. Saliva. In: Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of clinical cariology.* 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1994.
46. Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. *Saliva and oral health.* 3rd ed. London: BDJ Books; 2004.
47. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987;66:648-653.
48. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7:175-83.
49. 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.
50. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62:1187-94.
51. Cooper J, 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.
52. 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): 245-248.
53. Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín GR, Lafaurie GI, Matranga D, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Medicine.* 2012;113(6):773-781.
54. Dawes C, Cross HG, Baker CG, Chebib FS. The influence of gland size on flow rate and composition of human parotid gland saliva. *J Can Dent Assoc.* 1978;44:21-25.
55. 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; 99:316-20.
56. 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 Nov;44(11):845-50.
57. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
58. Falcão DP, Mota LMH, Pires AL, Bezerra ACB. Sialometria: aspectos de interesse clínico. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013,53(6):525-531.
59. Conceição MD, Marocchio LS, Fagundes RL. Técnica de Sialometria para uso na prática clínica diária. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* 2006; 60:350-304.
60. Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res.* 1988;67:1225-8.
61. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? Normal function defined. *J Am Dent Assoc.* 1991;122:63-69.
62. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, Weymuller EA, Kowalski LP. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2006;28(12):1115-21.
63. Wiener RC, Wu B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E, et al. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc.* 2010 Mar;141(3):279-84.
64. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W (2008) The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer* 16:171-179
65. Roh JL, Kim AY, Cho MJ (2005) Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. *J Clin Oncol* 23:3016-3023.
66. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI (2002) Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 24:737-747 200.
67. Al-Nawas B, Al-Nawas K, Kunkel M, Grotz KA (2006) Quantifying radioxerostomia: salivary flow rate, examiner's score, and quality of life questionnaire. *Strahlenther Onkol* 182:336-341.
68. Wiener RC, Wu B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E, et al. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc.* 2010 Mar;141(3):279-84.

69. Kakoei S, Haghdoost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdanghan N, Nakhaei M, Bahador M. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med*.
70. Paim et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) on hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region - a preliminary study. *CoDAS* 2018;30(3): e20170143 DOI: 10.1590/2317-1782/20182017143
71. Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*. 2009 Oct;88(10):894-903. doi: 10.1177/0022034509343143.
72. Konings AW, Coppes RP, Vissink. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):1187-94
73. Van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, Langendijk JA. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):545-52. doi: 10.1016/j.radonc.2009.09.008. Epub 2009 Oct 21.
74. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent*. 2005 Mar;33(3):223-33. Epub 2004 Dec 19.
75. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Feb 4;11:171-88. doi: 10.2147/TCRM.S70652. eCollection 2015.
76. Cho MA, Ko JY, Kim YK, Kho HS. Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its a etiology. *J Oral Rehabil*. 2010 Mar;37(3):185-93. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.02037.x. Epub 2009 Dec 1.
77. Douglas C. *Tratado de fisiologia aplicada à fonoaudiologia*. São Paulo: Robe Editorial; 2002.
78. Vijayan A., Asha M.L., Babu S., Chakraborty S. Prospective phase II study of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-radiation patients. *Clin Oncol*. 2014;26(12):743–747.
79. Wong RKW, Deshmukh S, Wyatt G, et al. Wong, R.K.W., Deshmukh, S., Wyatt, G. et al. RTOG 0537 phase 2/3 study comparing acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating early radiation-induced xerostomia: phase 3 preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92: 220–227
80. Lakshman A.R., Babu G.S., 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;11:229.
81. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies NA. 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. doi: 10.1007/s00520-010-0827-8. Epub 2010 Mar 17.

TABLES

Table 1 : Clinical and demographic characteristics

Variable	CG (n =31)	TENS (n=37)	p-value
Age (years)	59.9 ± 5.8	57.5 ± 8.1	0.174
Males	31 (100)	33 (89)	0.120
Marital Status			
<i>Married</i>	22 (71)	26 (70)	0.847
Level of education			
<i>Illiterate</i>	1 (3)	1 (3)	
<i>Primary education (incom+compl)</i>	18 (58)	20 (54)	0.985
<i>Secondary education (incom+compl)</i>	9 (29)	12 (32)	
<i>Higher education (incom+compl)</i>	3 (10)	4 (11)	
Location of the neoplasm			
<i>Nasopharynx</i>	3 (10)	2 (5)	
<i>Oropharynx</i>	23 (74)	29 (78)	1
<i>Larynx</i>	5 (16)	6 (16)	
Active smoker	4 (13)	4 (11)	1
Active alcoholic	2 (7)	2 (5)	1
Feeding			
<i>Oral</i>	27 (87)	32 (87)	
<i>All consistencies</i>	21 (68)	24 (65)	
<i>Pureed</i>	2 (7)	3 (8)	0.999
<i>Thin pureed</i>	3 (10)	4 (11)	
<i>Liquid</i>	1(3)	1(3)	
Deglutition			
<i>Sensation of food stuck in throat/chest</i>	9 (29)	12 (32)	
<i>Coughing or choking</i>	3 (10)	4 (11)	0.985
<i>Facilitation with liquid</i>	17 (55)	19 (51)	
Water intake (L/day)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0.781
Wakes up at night to drink liquids	22 (71)	27 (73)	1
Respiration			
<i>Tracheostomy</i>	2 (7)	3 (8)	1
Chemotherapy	20 (65)	24 (65)	1
Surgery	15 (52)	19 (54)	1
Radiotherapy			
<i>2D irradiation method</i>	31 (100)	37 (100)	1
<i>RT Dose (Gy)</i>	66 (60 - 70)	70 (60 - 70)	0.622
<i>Time of completion of RT (months)</i>	5 (3 - 14)	4 (2.5 - 12)	0.682
Visual Analogic Scale (0-10)	2 (1 - 6)	2 (1 - 6)	1
<i>Change in saliva viscosity</i>	27 (87)	33 (89)	1
<i>Change in taste</i>	30 (97)	36 (97)	1
<i>Change in smell</i>	13 (42)	15 (41)	1
<i>Change in speech</i>	24 (77)	30 (81)	0.944
Used artificial saliva	7 (23)	8 (22)	1

RT = Radiotherapy; GY = intensity of irradiation expressed in Gray; VAS = visual analog scale used to determine self-perception of salivary flow. Data expressed as average ± standard deviation of the mean /median and interquartile variation (25% - 75%) / absolute and relative frequency (%).

Table 2: Self-perception of salivary flow available by visual analogic scale (VAS).

VAS		95% Wald confidence Interval			
Time	Group	Mean	Std. Error	Lower	Upper
Pre	CG	2.451	0.298	1.931	3.112
	TENS	2.459	0.255	2.006	3.014
30 days	CG	2.451	0.298	1.931	3.112
	TENS	*5.567	0.207	5.174	5.990
90 days	CG	2.453	0.299	1.932	3.116
	TENS	*5.756	0.214	5.351	6.192
180 days	CG	2.454	0.299	1.932	3.118
	TENS	*5.973	0.224	5.548	6.439

Analysis of variance between groups, treatment and time. * = $p < 0.001$ when compared to the pre-test of the TENS group and for all moments of the CG.

Figure Captions

Figure 1 - Figure 1: Diagram according to the guidelines established by CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)¹⁴.

Figure 2 - Figure 2: A) stimulated salivary flow (SSF) and B) self-perception of salivary flow by the visual analogue scale (VAS) recorded along the 8 sessions in the group treated with stimulation (TENS, n = 37). The data represent the mean and standard deviation of the mean of the evaluations performed in basal conditions (before TENS) and at the end of the daily sessions (after TENS). Δ = percentage variation between the values found at the beginning and the end of the eight sessions, * = $p < 0.05$ when compared to the first session, # = $p < 0.05$ when compared to the third and fourth sessions (*).

Figure 3 - Figure 3: Stimulated salivary flow (SSF) in the control group (CG) and the group treated with stimulation (TENS) over the entire period of follow-up (beginning, 30, 90 and 180 days). The data represent the mean, standard deviation of the mean and percentage variation (Δ) between the groups. * = $p < 0,001$ when compared to the beginning of the study, $\star \square = p < 0.001$ when compared to CG. Standardized effect size was evaluated by testing of Cohens' d.

Figure 4- Figure 4: (a) Total score of the assessment of quality of life throughout the whole period of follow-up (beginning, 30, 90 and 180 days). The data represent the mean and standard error of the mean of the control group (CG) and the group treated with electro-stimulation (TENS). * = $p < 0.05$ in relation to the beginning of the study, $\star = p < 0.05$ when compared to CG. (b) ROC curve for determination of the value (cutoff point) of stimulated salivary flow (SSF) required to induce scores ≥ 5 in the evaluation of self-perception of salivary flow (VAS).

Figure 5 - Figure 5: Pearson's correlation between stimulated salivary flow (SSF) evaluated at the beginning of the study (pre-treatment) and after the end of the eight sessions of treatment with TENS (post-treatment). Standardized effect size was evaluated by testing Cohens' d in relation to the rate of therapeutic success defined by different values of the cutoff point of SSF.

FIGURES

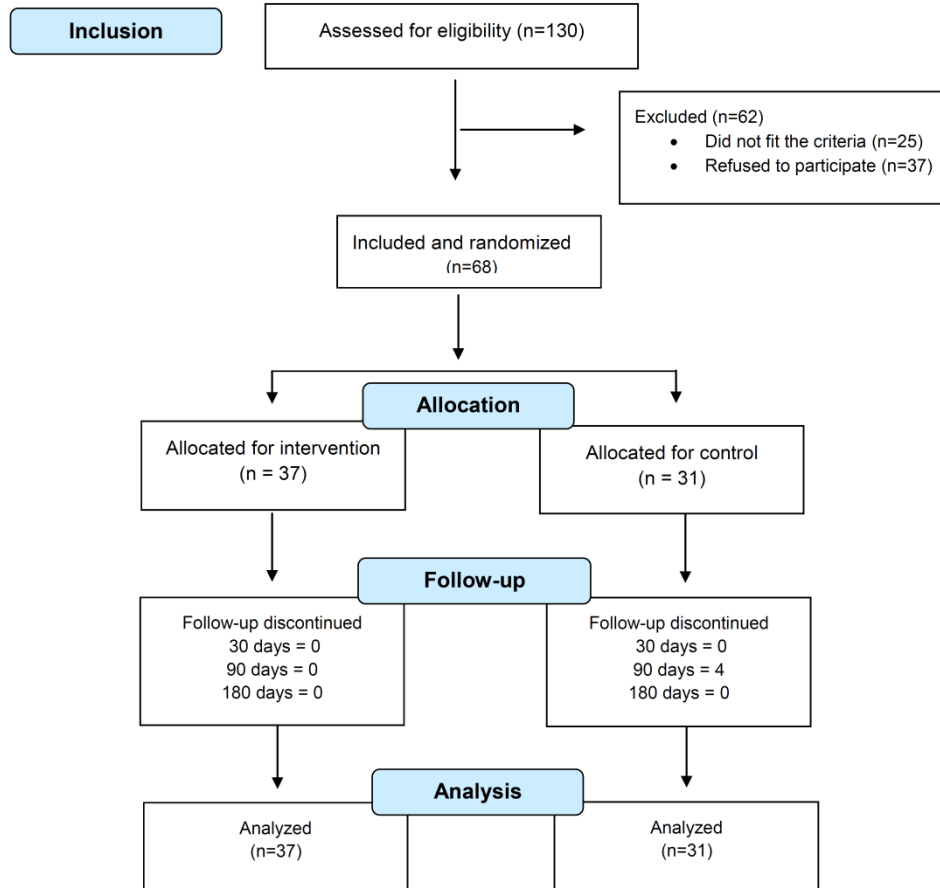


Figure 1

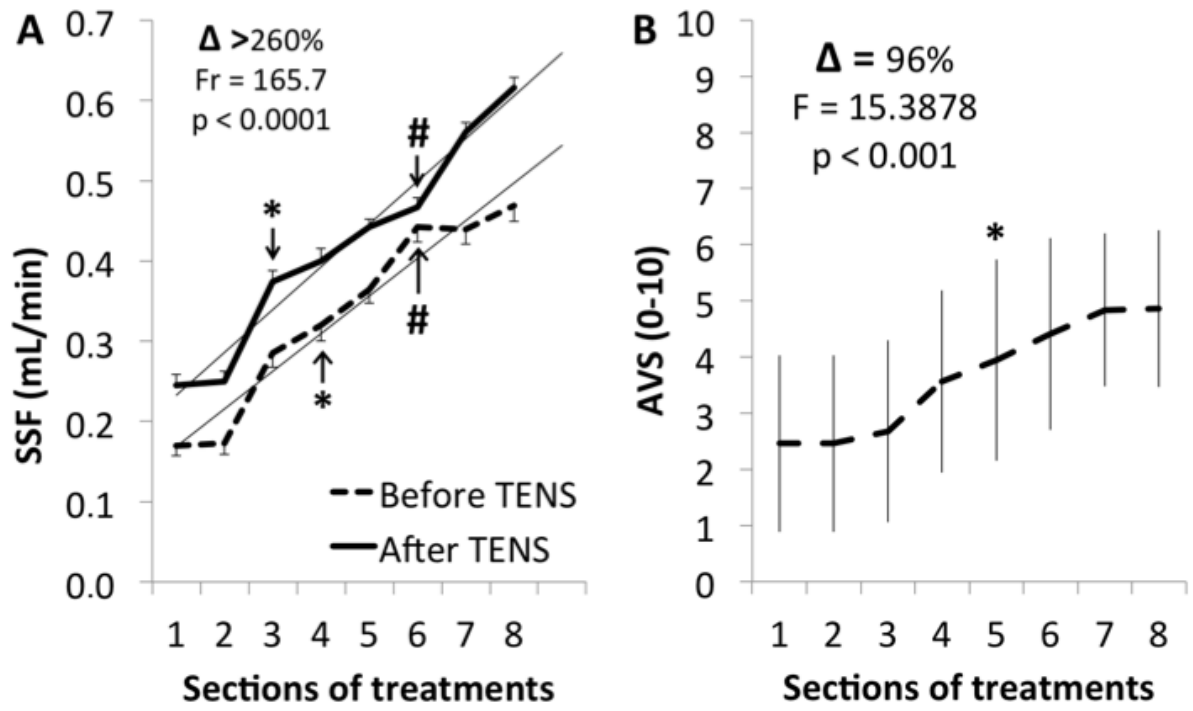


Figure 2

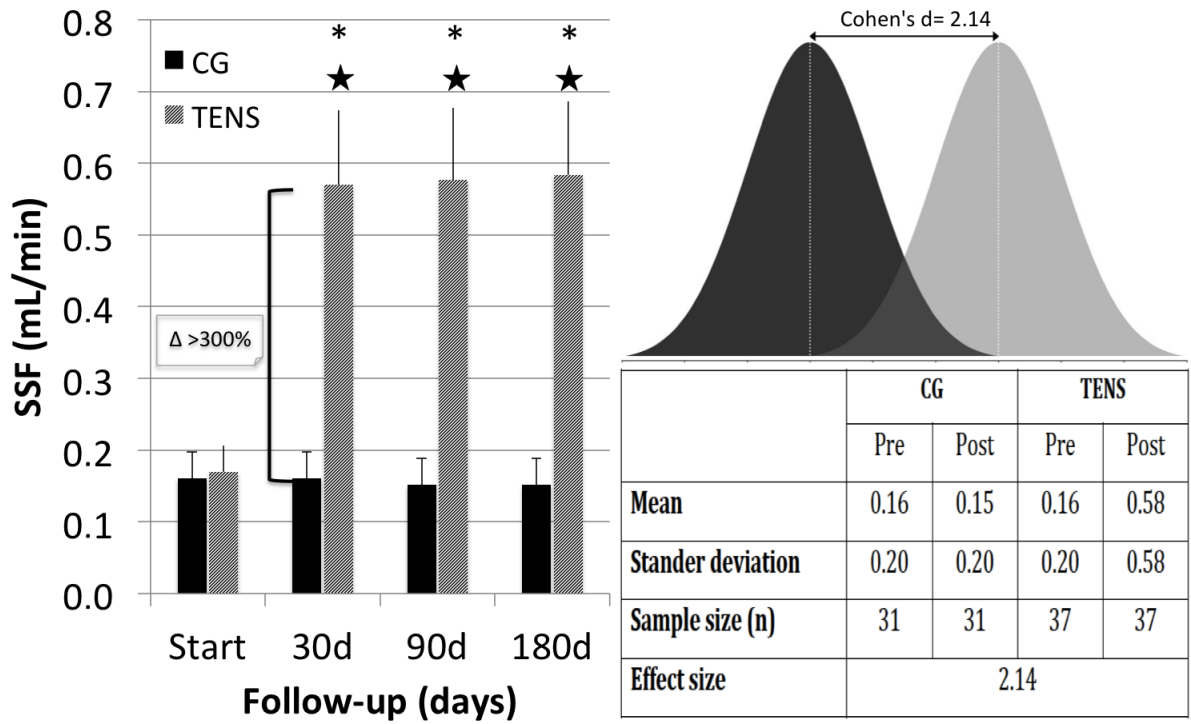


Figure 3

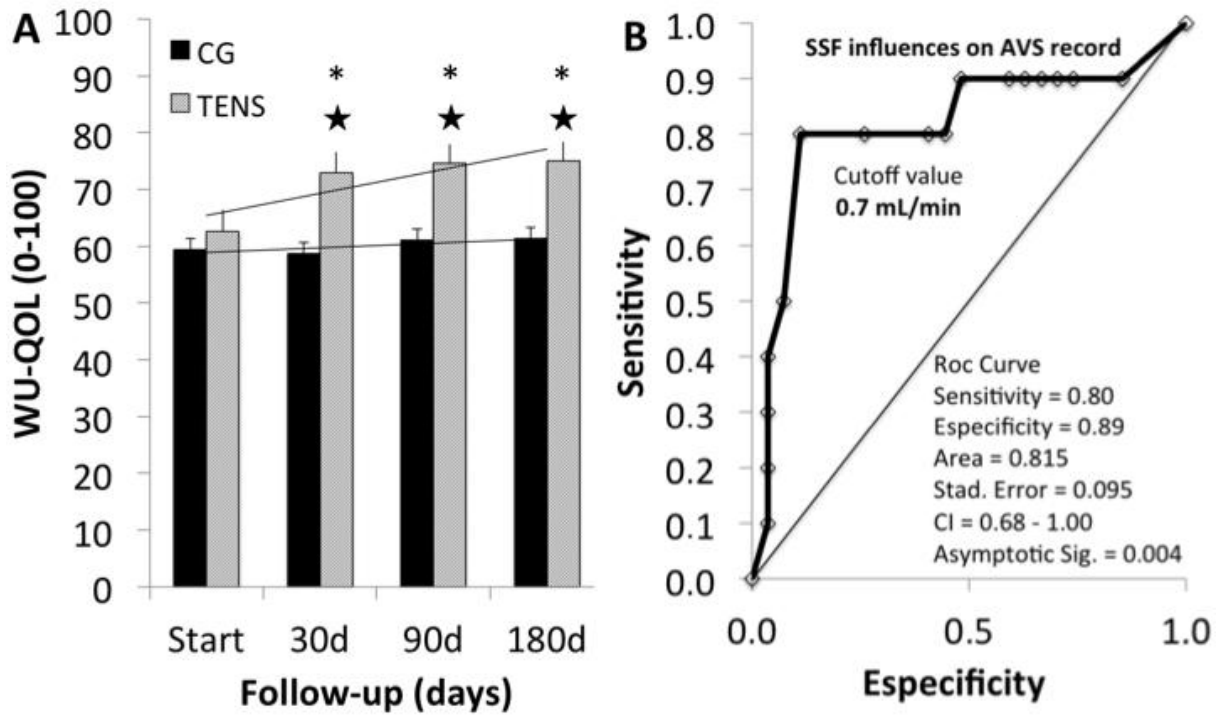


Figure 4

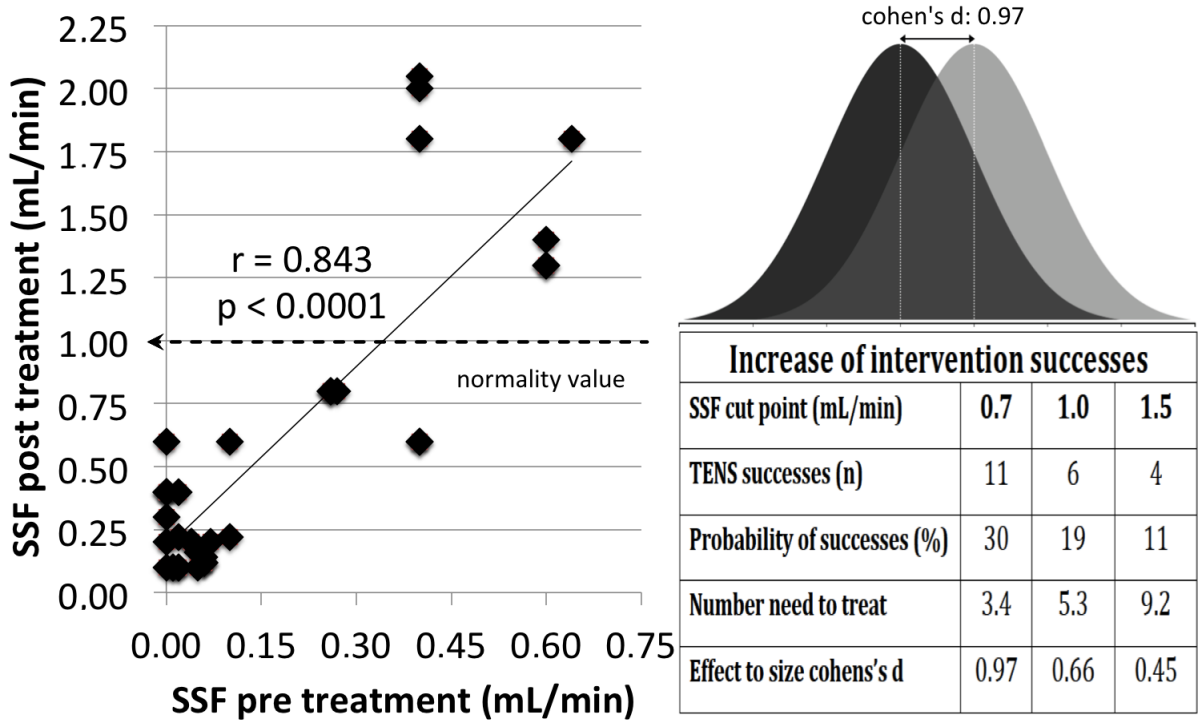


Figure 5

5.1 CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	3
	2b	Specific objectives or hypotheses	3
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	4
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	4
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	4
	4b	Settings and locations where the data were collected	4
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	4-6
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	-
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	-
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	4-5
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	4-5
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	4-5
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	4-5
Implementation			
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	4-6

	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	4-6
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	6-7
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	6-7
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	7
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	7
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	7
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	15
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	7
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	7-9
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	7-9
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	7-9
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	7-9
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	13
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	10-13
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	10-13
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	4
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	-
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	-

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

6 CONCLUSÃO GERAL

A TENS aumentou significativamente o fluxo salivar, demonstrando efeito relevante e duradouro por pelo menos 180 dias para pacientes com hipossalivação induzida por RT para câncer de cabeça e pescoço, com influência positiva na autopercepção e qualidade de vida.

Estes achados têm implicações importantes para a prática clínica, visto que a TENS mostrou-se uma alternativa eficiente, com baixo custo e fácil aplicabilidade, atuando diretamente no tratamento da hipossalivação e mantendo seu efeito, diferentemente das opções paliativas comumente utilizadas.

Sugere-se para pesquisas futuras, análises do mecanismo pelo qual o TENS age nas glândulas salivares, bem como, análise da qualidade da saliva produzida por meio da estimulação, onde a avaliação física e bioquímica sejam contempladas.

ANEXOS

ANEXO A

Normas de formatação do Journal Of Oral Rehabilitation

1. SUBMISSION

Authors should kindly note that submission implies that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted online at <https://mc.manuscriptcentral.com/jor>

2. AIMS AND SCOPE

Journal of Oral Rehabilitation is an international journal for those active in research, teaching and practice in oral rehabilitation and strives to reflect the best of evidence-based clinical dentistry. The content of the journal also reflects documentation of the possible side-effects of rehabilitation, and includes prognostic perspectives of the treatment modalities.

Journal of Oral Rehabilitation aims to be the most prestigious journal of dental research within all aspects of oral rehabilitation and applied oral physiology. It covers all diagnostic and clinical management aspects necessary to re-establish a subjective and objective harmonious oral function.

The focus for the journal is to present original research findings; to generate critical reviews and relevant case stories, and to stimulate commentaries and professional debates in Letters to the Editor. We will invite relevant commercial interests to engage in the journal in order to make it the international forum for debate between dental clinical dental clinical sciences and industry, which share a common goal: to improve the quality of oral rehabilitation.

We would particularly like to encourage the reporting of randomised controlled trials.

Keywords: dental disease, dental health, dental materials, gerodontology, oral health, oral medicine, oral physiology, oral prostheses, oral rehabilitation, restorative dentistry, TMD.

3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

i. Original Research

Original articles that describe cases require parental/patient consent. For cohort studies, please upload a copy of your IRB approval.

Word limit: 5,000 words maximum, excluding abstract and references.

Abstract: 250 words maximum; must be structured, under the sub-headings: Background, Objective(s), Methods (include design, setting, subject and main outcome measures as appropriate), Results, Conclusion.

References: Maximum of 50 references.

Figures/Tables: Total of no more than 6 figures and tables.

4. PREPARING THE SUBMISSION

All submissions to Journal of Oral Rehabilitation should conform to the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, drawn up by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) see <http://www.icmje.org/>.

Parts of the Manuscript

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures.

Main Text File

The text file should be presented in the following order:

- i. A short informative title that contains the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's best practice SEO tips);
- ii. A short running title of less than 40 characters;
- iii. The full names of the authors;
- iv. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- v. Acknowledgments;
- vi. Abstract and keywords;
- vii. Main text;
- viii. References;
- ix. Tables (each table complete with title and footnotes);
- x. Figure legends;
- xi. Appendices (if relevant).

Figures and supporting information should be supplied as separate files.

Acknowledgments

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

Conflict of Interest Statement

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the section 'Conflict of Interest' in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

Abstract

Structured abstracts or summaries are required for some manuscript types. For details on manuscript types that require abstracts, please refer to the 'Manuscript Types and Criteria' section.

Keywords

Please provide six keywords. Keywords should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at www.nlm.nih.gov/mesh.

Main Text

The main body must contain sections on background, methods, results and conclusions, with the appropriate heading.

References

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. For more information about AMA reference style please consult the AMA Manual of Style

Tables

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that

order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Figures

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted. Click [here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

Figures must be uploaded additionally as individual graphic files. Please do not embed figures. PLEASE NOTE our submission system does not accept RAR files. Space in the print version is limited. Please consider if any of your figures (or tables) could appear online only. Additional figures and tables can be made available on the web version of the journal – please see the Supporting Information section below.

Additional Files

Appendices

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

Graphical Table of Contents

The journal's table of contents will be presented in graphical form with a brief abstract. The table of contents entry must include the article title, the authors' names (with the corresponding author indicated by an asterisk), no more than 80 words or 3 sentences of text summarising the key findings presented in the paper and a figure that best represents the scope of the paper (see the section on abstract writing for more guidance). Table of contents entries should be submitted to Scholar One in one of the generic file formats and uploaded as 'Supplementary material for review' during the initial manuscript submission process. The image supplied should fit within the dimensions of 50mm x 60mm, and be fully legible at this size.

General Style Points

The following points provide general advice on formatting and style.

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website for more information [about](#) [SI](#) [units](#).
- **Numbers:** numbers under 10 are spelt out, except for: measurements with a unit (8mmol/l); age (6 weeks old), or lists with other numbers (11 dogs, 9 cats, 4 gerbils).

5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

Peer Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Manuscripts are single-blind peer reviewed. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Appropriate papers are sent to at least two independent referees for evaluation. Authors are encouraged to suggest reviewers of international standing. Referees

advise on the originality and scientific merit of the paper; the Editor in Chief and editorial board, decide on publication. The Editor-in-Chief's decision is final. Wiley's policy on the confidentiality of the review process is available here.

Appeals

The decision on a paper is final and cannot be appealed.

Data Sharing and Data Accessibility

Journal of Oral Rehabilitation encourages authors to share the data and other artefacts supporting the results in the paper by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper.

Human Studies and Subjects

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: Declaration of Helsinki; US Federal Policy for the Protection of Human Subjects; or European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice. It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. Photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized (or an eye bar should be used). Images and information from individual participants will only be published where the authors have obtained the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a standard patient consent form available for use.

Consent for publication is required for studies involving human subjects – ALL case reports, letters that describe cases and some original articles. Cohort studies are exempt; instead evidence of IRB approval (name of IRB, date of approval and approval code/reference number) must be provided.

Clinical Trial Registration

The journal requires that clinical trials are prospectively registered in a publicly accessible database and clinical trial registration numbers should be included in all papers that report their results. Authors are asked to include the name of the trial register and the clinical trial registration number at the end of the abstract. If the trial is not registered, or was registered retrospectively, the reasons for this should be explained.

Research Reporting Guidelines

Accurate and complete reporting enables readers to fully appraise research, replicate it, and use it. Authors are expected to adhere to the following research reporting standards.

Randomised clinical trials must conform to the CONSORT statement on the reporting of RCTs. A flow diagram of subjects, the trial protocol, and the registration details of the trial must be included in the paper along with and a numbered checklist provided as supplementary material.

Conflict of Interest

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the

work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

If authors are unsure whether a past or present affiliation or relationship should be disclosed in the manuscript, please contact the editorial office at jooredoffice@wiley.com.

Additional Authorship Options. Joint first or senior authorship: In the case of joint first authorship, a footnote should be added to the author listing, e.g. 'X and Y should be considered joint first author' or 'X and Y should be considered joint senior author.'

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is the author's responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners.

6. AUTHOR LICENSING

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to Author Services, where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

Authors may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or OnlineOpen under the terms of a Creative Commons License.

General information regarding licensing and copyright is available [here](#). To review the Creative Commons License options offered under OnlineOpen, please click [here](#). (Note that certain funders mandate that a particular type of CC license has to be used; to check this please click [here](#).)

7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

Accepted article received in production

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with Wiley Author Services. The author will be asked to sign a publication license at this point.

Accepted Articles

The journal offers Wiley's Accepted Articles service for all manuscripts. This service ensures that accepted 'in press' manuscripts are published online very soon after acceptance, prior to copy-editing or typesetting. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance, appear in PDF format only, are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked, and are indexed by PubMed. After publication of the final version article (the article of record), the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

Accepted Articles will be indexed by PubMed; submitting authors should therefore carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript so it is accurate for indexing. Subsequently, the final copyedited and proofed articles will appear in an issue on Wiley Online Library; the link to the article in PubMed will update automatically.

**ANEXO B
Parecer do CEP**

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ELETROESTIMULAÇÃO EM INDIVÍDUOS COM HIPOSSALIVAÇÃO PÓS-RADIOTERAPIA EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: Émille Dalbem Paim

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51070115.4.0000.5335

Instituição Proponente: ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.440.101

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um ensaio clínico randomizado. A avaliação do paciente previamente selecionado envolverá: • Anamnese e Avaliação; • Mensuração do fluxo salivar por meio da técnica de sialometria de Spitting utilizando-se o kit da marca Halitus®, e utilizando-se como parâmetro Eisbruch et al (2003); • Aplicação do Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QOL); • Exame de nasofibrolaringoscopia para avaliação objetiva da deglutição conforme Rosenbek (1996); Para o grupo 1 serão realizadas duas sessões semanais, cada uma com duração de 40 minutos, num total 8 encontros. No 1º encontro será feita análise dos critérios de inclusão/exclusão, mensuração da saliva e entrega do termo de consentimento; na 2ª sessão será realizada Anamnese aplicação do questionário de qualidade de vida, mensuração da saliva e encaminhamento para exame de nasofibrolaringoscopia para avaliação videoendoscópica da deglutição visando exclusão dos casos graves de disfagia segundo Escala de penetração e aspiração 50. Após o exame, da 3ª a 8ª sessão será aplicada técnica de eletroestimulação e realizada mensuração de saliva antes e após a aplicação (conforme descrito no quadro acima); na 8ª sessão será realizada reaplicação do questionário de qualidade de vida. O grupo 2, deverá comparecer em três encontros: na 1ª sessão será feita análise dos critérios de inclusão/exclusão e entrega do termo de consentimento na 2ª

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.440.101

sessão será realizada anamnese, aplicação do questionário de qualidade de vida e mensuração da saliva; após 2 semanas, deverá comparecer novamente para a 3ª sessão na qual será realizada nova mensuração do fluxo salivar e reaplicação do questionário de qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar o efeito da eletroestimulação (EE) em indivíduos com hipossalivação após radioterapia para tumores de cabeça e pescoço.

Objetivo Secundário:

- Identificar se a técnica de EE é capaz de aumentar o fluxo salivar;
- Verificar se a variável tempo pós-radioterapia influencia nos resultados da eletroestimulação quanto ao volume de saliva;
- Verificar se a variável intensidade da radioterapia interfere nos resultados da eletroestimulação quanto ao volume de saliva;
- Verificar impacto da hipossalivação na qualidade de vida, antes e após eletroestimulação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com as normas técnicas estabelecidas pelo código de ética da Fonoaudiologia os exames e avaliações fonoaudiológicas realizados não são caracterizados como invasivos, portanto não representam nenhum tipo de risco para os pacientes. Quanto à eletroestimulação, o risco se dá em pacientes que não podem ser expostos a estímulo elétrico, no entanto esses fatores de risco foram descartados nos critérios de exclusão. Caso ocorra algum desconforto na aplicação da técnica ou mesmo constrangimento nos questionamentos da anamnese e questionário, todas as medidas e cuidados médicos serão tomados para minimizar e evitar qualquer dano à sua saúde, sendo que os participantes terão todo o suporte necessário pela equipe. Caso seja necessário a interrupção da participação na pesquisa, o paciente não terá nenhum prejuízo em seu tratamento, mantendo acompanhamento fonoaudiológico ambulatorial.

Benefícios:

O benefício será na análise do método de eletroestimulação para aumento do fluxo salivar, bem como a chance de aumentar a quantidade de saliva e conseqüentemente melhorar as funções de fala, mastigação e deglutição. Serão instituídos os cuidados necessários para minimizar todos os riscos relativos à violação ou quebra do sigilo dos dados envolvendo a pesquisa clínica com seres humanos conforme previsto na Resolução 466/2012 CNS/MS, gerando para seus participantes o

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 1.440.101

mínimo de riscos possíveis, tudo no sentido de que o risco se justifique pelo benefício esperado com o desenvolvimento da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A amostra está estimada em 36 paciente. Serão consideradas os dados informados pelos pacientes, bem como os dados clínicos que constam em prontuário eletrônico da instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se a aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_624604.pdf	20/01/2016 23:20:37		Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_1.doc	20/01/2016 23:20:09	Émille Dalbem Paim	Aceito

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 1.440.101

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_plataforma_1_1.doc	20/01/2016 23:18:38	Émille Dalbem Paim	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_1_1.doc	20/01/2016 23:17:35	Émille Dalbem Paim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_1_1.doc	20/01/2016 23:14:27	Émille Dalbem Paim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO.doc	18/11/2015 00:15:45	Émille Dalbem Paim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_plataforma.doc	14/11/2015 14:49:41	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	inscricao.docx	14/11/2015 14:39:58	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	RELATORIO_SEMESTRAL.png	14/11/2015 14:35:42	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	PUBLICACAO_DADOS.png	14/11/2015 14:33:23	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	DADOS_PRONTUARIOS.png	14/11/2015 14:32:17	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	DADOS_MATERIAIS.png	14/11/2015 14:16:27	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	ISENCAO.png	14/11/2015 14:15:15	Émille Dalbem Paim	Aceito
Outros	CONFIDENCIALIDADE.png	14/11/2015 14:13:52	Émille Dalbem Paim	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_CHEFIA.png	14/11/2015 13:25:11	Émille Dalbem Paim	Aceito
Orçamento	orcamento.doc	14/11/2015 13:19:52	Émille Dalbem Paim	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	14/11/2015 13:18:11	Émille Dalbem Paim	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.PDF	14/11/2015 13:16:39	Émille Dalbem Paim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.440.101

PORTO ALEGRE, 07 de Março de 2016

Assinado por:
Carlos Henrique Munhoz Olea
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

ANEXO C
Produções durante o PPG em Ciências da Reabilitação

ARTIGO 1
ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CODAS (volume 3)

**TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION (TENS) ON
HYPOSALIVATION INDUCED BY RADIOTHERAPY IN THE HEAD AND NECK
REGION: A PRELIMINARY STUDY**

Émille Dalbem Paim; Fabricio Edler Macagnan; Vera Beatris Martins; Virgilio
Gonzales Zanella; Bruno Guimarães; Monalise Costa Batista Berbert.

ABSTRACT

Purpose: To verify the acute effect of electrostimulation on the salivary flow of patients with hyposalivation. **Methods:** Uncontrolled clinical trial evaluating 15 patients with hyposalivation induced by radiotherapy (RT) used for head and neck cancer treatment. Mean age of the patients was 56.8 ± 6.46 years. Males outnumbered females (73%). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) was adjusted with 50Hz of frequency and $250\mu\text{s}$ of pulse width. Intensity was adjusted over a 20-minute period according to maximum tolerance. The electrodes were attached bilaterally on the region of the salivary glands. Evaluation of the salivary flow was performed through sialometry before and immediately after application of TENS. **Results:** The most prevalent region for RT was the oropharynx (80.0% of cases). The mean dose used in RT was 64.6 ± 7.27 Gy. After TENS, salivary flow increased significantly ($p = 0.0051$) from 0.05 (0.00; 0.40) mL/min to 0.10 (0.07; 0.40) mL/min. The response to TENS was directly correlated with the intensity of the tolerated electric current ($r = 0.553$; $p = 0.032$) and the dose used in RT ($r = -0.514$; $p = 0.050$). **Conclusion:** TENS was able to increase the salivary flow rate of patients with RT-induced hyposalivation.

Keywords: Electrical Stimulation Therapy; Saliva; Xerostomia; Head and Neck Neoplasms; Radiotherapy

INTRODUCTION

Head and neck cancer has an approximate incidence of 900,000 cases per year worldwide. In Brazil, according to estimates, 38,000 cases are expected in the biennium 2016-2017¹, hence it is considered as one of the most prevalent types of cancer².

There are different therapeutic options depending on the anatomical location of the tumor, histological type, extent of primary lesion, cervical lymphadenopathy, morbidity which is expected and associated with each modality of treatment, clinical condition and patient option. One of the main alternatives is surgical resection, associated or not with chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT)³.

RT destroys neoplastic cells by means of ionizing radiation, but it causes damage to surrounding cells⁴. Commonly, RT for head and neck tumors involves doses between 50 - 70 Gy, and adverse effects depend on the method in use, number of doses, intensity of exposure and individual characteristics. The main changes caused by the treatment are dysphagia, dysgeusia, mucositis, odynophagia, trismus, radiodermatitis and hyposalivation⁵.

In general, radiation-induced hyposalivation occurs early. It starts in the second week of treatment, and it may interfere in phonation, mastication and deglutition abilities. Moreover, it increases the prevalence of infections such as candidiasis, dental caries and periodontal disease, thus significantly compromising the quality of life of patients⁶.

There are several techniques for stimulation of salivary flow. Generally, they include mechanical approaches, medicaments, taste stimuli and electrical stimulation of the salivary glands⁷. However, many of the available techniques have limitations, important adverse effects and contraindications⁸.

Although salivary substitutes are frequently used and are effective at reducing xerostomia-related discomfort, they are not tolerated by all patients because of their short-lasting effect and product characteristics such as texture and viscosity, availability and cost⁸.

One of the medications in use is pilocarpine; however, despite its positive results, it is contraindicated during lactation and in patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart diseases, hypothyroidism, and glaucoma, among other diseases. The use of this medicament may cause sudoresis, nausea and

vomiting, frequent urination, arrhythmias, hypertension, agitation, and bronchospasm⁹. Another example is cevimeline, which can cause gastrointestinal disorders¹⁰.

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has demonstrated positive results as regards increased salivary flow¹¹. It can be applied in a greater number of patients, with a better cost/benefit ratio, because it has fewer contraindications. It is a fairly new technique and there is still little research on it when it comes to stimulation of salivary flow, especially in oncology patients.

There is scarce scientific evidence available in the literature. Existing research^{12,13} raises the possibility of using this technique as a way to reestablish salivary flow. However, in the published studies, application occurred in patients who had undergone RT through the IMRT or the 3D methods^{12,13}, which entail a higher chance of success in the technique, because lesser damage is expected in salivary glands. Moreover, the studies differ as to the method of saliva collection, devices and size of electrodes, neither do they report important information, e.g., intensity tolerated or even the method of sialometry in use.

In this way, the objective of the present work was to test the hypothesis that a single application of TENS could stimulate an increase in the salivary flow of individuals with hyposalivation resulting from RT for head and neck tumors.

METHODS

This research is an uncontrolled before-and-after clinical trial (Figure 1). The sample was composed of patients who had undergone RT through the 2D method, at Hospital Santa Rita da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. The sample included 15 patients, 11 of whom were males (73.3%). Average age of the sample was 56.8 ± 6.4 years. All patients had complaints of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation, which were confirmed by sialometry. To participate in the study, patients should have finished RT at least 90 days before, present skin integrity, have no history of tumor lesion in the salivary glands (submandibular, sublingual, and parotid glands) and neck dissection level I. Conversely, patients were excluded when they had severe dysphagia, had a volume of stimulated salivary flow greater than 1.0 mL/minute, used protective substances or glandular salivary stimulants, used a pacemaker or for any other reason that prevented them from undergoing TENS.

The evaluation included oral inspection with visualization of the aspect of the mucosa and the possible presence of dryness, cracking and/or hyperemia as well as the presence of saliva in the oral cavity.

Clinical data on the disease and treatments were collected by means of the information provided by patients and by the computerized system of the hospital. Information was also collected on respiratory aspects, smoking and drinking habits and medicaments in use. The patients were asked about the possible interference of reduction of saliva on stomatognathic functions and the use of alternative techniques to reduce the discomfort produced by hyposalivation, e.g., water intake. Data on education and marital status was also collected to characterize the sample.

All patients were initially evaluated by a head and neck surgeon through fiberoptic nasolaryngoscopy with the purpose of excluding the cases of disease recurrence. For this reason, *Xylestesin 2%* was used to anesthetize the patients' selected nostril and reduce the discomfort caused by the introduction of the fiberoptic endoscope. An endoscope manufactured by *Olympus Medical Systems Corp* was introduced in one of the nostrils, and a *Karl Storz (Model DX II)* endoscopy camera and an *Olympus CLV-S20* light source were used to inspect the upper aerodigestive tract (nasal cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx and larynx). The exam was complemented by direct oroscopy and palpation of the oral cavity when indicated.

Assessment of salivary flow:

Salivary flow was determined by stimulation with the sialometry technique¹² through the Halitus® kit. It was measured before and immediately after the application of TENS through an independent evaluator who was blind to the study groups. The participants were instructed not to ingest food and beverage and not to smoke or perform oral hygiene for a period of 1 h prior to the assessment. The volunteers were instructed to chew a silicone sialogogue for exactly five minutes without swallowing saliva, but rather placing it in a collection tube during the procedure. To precipitate the foam and convert it into saliva, the medicament *Dimeticona* was used (three drops to 4 ml; four drops to 8 ml; five drops above 8 ml of foam), each drop of *Dimeticona* corresponds to 0.02 ml and this value was subtracted from the final result. The amount of saliva and foam was quantified in milliliters (ml) and divided by 5 to determine flow in ml/minute. The following values

were determined: < 0.7mL/min (very low) 0.7 - 1.0 ml/min (low) > 1.0mL/min (normal) for stimulated saliva (submandibular, sublingual and parotid)¹⁴⁻¹⁶.

Electro-stimulation:

Electro-stimulation was performed with a Neurodyn II-Ibramed® device. Autoclavable silicone electrodes were attached to both sides of patients' face skin, in the region of the major salivary glands: the parotid and submandibular ones (Figure 2). The device was set to produce an electric current for Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) with 50Hz frequency and 250µs pulse width. Intensity was adjusted manually and continuously until reaching the maximum current tolerated by patients. The continuous electro-stimulation session lasted for 20 minutes.

The study was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE: 51070115.4.3001.5345) and duly registered in *Clinical Trials* (NCT03151889). All patients received and signed an Informed Consent Form (ICF) according to Resolution 466/12 CNS/MS and in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis:

Quantitative data were described in absolute and relative values (percentages) through the mean and standard deviation for parametric distributions and through the median and interquartile interval (25%-75%) when they were non-parametric. The comparisons between the evaluations were performed using Student's t test for parametric data and the Wilcoxon-Mann-Whitney test for non-parametric data. Spearman's correlation test was used to assess the degree of dependence of the response to TENS for intensity of the electrical stimulation, to the dose of ionizing radiation used in RT and to time of completion of RT. Evaluation of the response of the salivary glands to TENS was based on the difference between the values found in the final and initial sialometry measurements ($\Delta = \text{mL/min Final} - \text{mL/min Initial}$). The data were analyzed using the statistical software SPSS v.23. The cut-off point used for determination of statistical significance was 5% (p-value ≤ 0.05).

RESULTS

The most prevalent anatomical region with neoplasia was the oropharynx (80.0% of cases). In addition to radiotherapy, 12 patients (80%) underwent chemotherapy and 8 (53.3%) had surgery. On average, patients had undergone RT for 17.6 ± 24.2 months before participating in the study. The average dose used in these individuals was 64.6 ± 7.2 Gy. The other characteristics of the sample are shown in Table 1.

As expected, after the end of RT, all patients included in this study who had hyposalivation had a change in the quantity of saliva while 12 of them (80%) had a change in viscosity. The main problems in decreased salivary flow were difficulty in swallowing 14 (93.3%), speaking 12 (80%) and chewing 7 (46.7%). Only 6 patients (40%) made use of salivary substitutes and 10 (66.7%) reported sleep problems.

Maximum intensity tolerated during the application of TENS was 34.2 ± 5.8 mA. Tolerance was considered to be satisfactory, because all volunteers fully complied with the protocol without complaints or complications.

The sialometry records showed great variability among patients, which resulted in a non-parametric distribution (Table 2). Even so, the acute effect of TENS promoted a significant increase of salivary flow from 0.05 (0.00-0.40) mL/min to 0.10 (0.04-0.40) mL/min ($p=0.0051$). Subsequent analyses showed a moderate positive correlation between response to TENS and maximum intensity of the electric current tolerated during electrical stimulation ($r = 0.55$; $p = 0.032$) and a moderate inverse correlation with the dose of ionizing radiation used in the RT treatment ($r = -0.51$; $p = 0.050$) (Figure 3). Conversely, the time interval between the end of RT and the TENS session had no significant effect on response of salivary glands to electrical stimulation ($r = -0.17$; $p = 0.522$), when evaluated by the difference between the initial and final salivary flows.

DISCUSSION

The results of this study showed that TENS significantly increased the salivary flow of patients with head and neck cancer and RT-induced hyposalivation. An important point of these findings was a moderate positive correlation between intensity of the applied electrical stimulation and response of the salivary flow. In parallel, the dose of ionizing radiation used in RT also influenced the response of the salivary glands to electrostimulation, but negatively. Apparently, the higher the

intensity of the electric current, the greater is the production of saliva in response to TENS, while the higher the dose of ionizing radiation, the lower the salivary flow after application of TENS. This indicates that the greater the dose used in RT, the greater the gland damage, which justifies part of the low functionality of these glands even when stimulated artificially. Finally, time of tissue recovery after the radiotherapy treatment did not help restore the function of the salivary glands in this small sample, thus reinforcing the irreversible characteristic, when not stimulated, of radiation-induced tissue damage.

The patients included in this study underwent external RT (teletherapy) by the conventional 2D method, but the treatment is planned with a basis on an X-ray image, which offers little accuracy for visualization of soft tissues, thereby increasing the exposure of healthy tissues to ionizing radiation. Although this treatment focuses on the region of the tumor, healthy cells of adjacent structures are affected unnecessarily; for example, the salivary glands. When patients undergo three-dimensional intensity-modulated radiotherapy (IMRT), there may be adverse effects such as deglutition and salivation disorders^{11, 17, 18}, but to a lesser degree.

The physical-chemical changes of saliva, as well as the reduction or even a complete absence of salivary flow, affect the functions of speech and deglutition by reducing the lubrication of the oral cavity and impairing the proper preparation of the alimentary bolus^{19, 20}. The patients in this study reported these changes in the initial assessment. These changes were not evaluated separately; only the participants' self-perception about their stomatognathic functions were considered.

The most affected salivary glands are the major ones, which are often involved in the radiation field²¹. There are different theories that propose divergent mechanisms on how radiation affects the salivary glands by decreasing their secretion. Some suggest that this effect is related to damage to the plasma membrane of acinar cells. In a late phase, the effect would be due to the reduction in the amount of functional acinar cells²².

The main factors that influence the severity of this disorder are the dose of RT, the amount of salivary tissue exposed and individual characteristics²³. In addition to the reduction of volume, the saliva becomes thicker²⁴, a characteristic present in the complaints of the patients in this study. However, regardless of the pathophysiological mechanism that leads to reduced salivary flow, the results of this study showed that TENS, within the parameters described previously, was able to

improve the functioning of the salivary glands after a single session, although, in some cases, the normal value could not be reestablished (1.0 mL/min). Still, the technique is a potential alternative, since even a small increase in salivary flow can provide individuals with greater comfort and possibly oral positive influence on deglutition, speech and mastication.

The present findings show that the median of the stimulated salivary flow increased by 100% in patients with RT-induced hyposalivation. In the study conducted by Lakshman et al. (2015)¹², TENS (500Hz) was used in bilateral parotid glands. The authors found an increase in salivary flow with a variation of 3.7% to 140% in the intervention groups.

Vijayan, et al. (2014)¹³ applied TENS (500HZ) in bilateral parotid glands and found an average increase of 0.06 mL/min, which represents an increase by 130%. Their findings are similar to the ones in the present study. Another method of stimulation through acupuncture points identified improvement of hyposalivation, with an increase which ranged from 65% to 83% over 4, 6, 9 and 15 months of follow-up²⁵. Together, these findings reinforce the effect of TENS on the excretion function of the salivary glands, which manifest themselves both acutely and late.

Healthy individuals were also benefited by TENS. Longman et al. (2000)²⁶ found an increase in salivary flow by 71% (pre-test = 0.07 ± 0.03 mL/min; post-test = 0.12 ± 0.03 mL/min) after a single application of electrical stimulation. Similarly, Aggarwal et al. (2015)²⁷ found, in apparently healthy individuals, an increase in salivary flow in the order of 13% (0.16 ml/min/ Pre-test = 1.25 mL/min; post-test = 1.41 mL/min), after a single application of TENS (100Hz frequency, 100 to 150uS pulse width, and electrodes allocated in the region over the parotid glands). In another study, which included a heterogeneous sample composed of patients with the most various pathologies (e.g., diabetics; users of antidepressants, antipsychotics and diuretics; and post-menopausal women), 5-minute electrical stimulation with the same parameters used in the present study (50Hz and 250uS) also resulted in benefits (pre-test: 2.343 mL/min; post-test: 3.053)²⁸.

Another point to consider is the long-term effect of TENS. Some studies^{12,25} tried to find out if the increase of saliva would continue over time; however, they are uncontrolled trials and/or have reduced samples. Thus, despite their results, they do not have enough theoretical basis to justify the choice of this method for treatment of hyposalivation after RT. This evidence must be proven in controlled studies with a

larger sample size, in view of the high variability found in the salivary flow records of these patients.

The mechanism of action of TENS in the glands is not yet clear, but it is believed that the electric current acts upon the direct stimulation of the secretomotor-auriculotemporal nerve. These nerve bundles are located bilaterally and are afferent paths that carry sensory information (action potentials) to the salivatory nuclei (center of salivation) in the medulla oblongata, which, in turn, send efferent responses of the reflex responsible for salivation²⁹.

The objective of the present study was to evaluate the mechanisms of action of TENS on salivary flow. Prior to that, it had to be tested whether or not there would be some type of functional response in this population. In this study, relevant facts were found about the variability of response of the glandular tissue and about the main factors that imply an effect on electrical stimulation of salivary flow in this population. Such contributions have significant clinical relevance for the treatment of the stomatognathic disorders often found in these patients.

This is a preliminary study that evaluated only the acute effect of a specific type of electro-stimulation, with a small number of observations and without comparison with a control group. However, the application of this preliminary study is relevant because there is a shortage of research on the use of this technique of stimulation of salivary glands in patients after treatment for head and neck cancer. It should also be noted that other types of electric current or even other ways to adjust TENS can positively stimulate salivary flow, but the findings of this study open up a prospect for new studies on the treatment of hyposalivation, because the TENS technique is an easy to apply, safe if applied by skilled professionals, non-invasive and widely used.

CONCLUSION

TENS, within the parameters in use, was able to stimulate the salivary glands, thus promoting a significant increase in the salivary flow in patients with RT-induced hyposalivation.

REFERENCES

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
2. Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2011; 3: 128 p.
3. Frowen JJ, Perry AR. Swallowing outcomes after radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck*. 2006;28(10):932-44.
4. Instituto Nacional do Câncer. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. *Radioterapia*. Rio de Janeiro; Pro-Onco; 1993; 239 p.
5. Caccelli EMN, Rapoport A. Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008;37(4):198-201.
6. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: An overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:171–188.
7. Sousa NB, Freitas HV, Junior LJdSA, Lopes FF, Cruz MC, da FN. Abordagem crítica sobre as terapias de estimulação do fluxo salivar (TEFS). *Rev Pesq Saúde*. 2014;15(1):245-8.
8. Sánchez Jiménez J, Ramos Herrera CA, Acebal Blanco F, Arévalo Arévalo RE, Molina Martínez M. Manejo terapéutico de la xerostomía en Atención Primaria. *Medicina de Familia (And)*. 2004;1:42-9.
9. Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, Pires M, Barros HM. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:105–110.
10. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2002;162:1293–1300.
11. Atkinson JC, Wu AJ. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. *Dent Assist J*. 1994; 125:9-16.
12. Lakshman A.R., Babu G.S., 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;11:229.
13. Vijayan A., Asha M.L., Babu S., Chakraborty S. Prospective phase II study of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-radiation patients. *Clin Oncol*. 2014;26(12):743–747.
14. Conceição MD, Marocchio LS, Fagundes RL. Técnica de Sialometria para uso na prática clínica diária. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent*. 2006; 60:350-304.
15. Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res*. 1988;67:1225–8.
16. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? Normal function defined. *J Am Dent Assoc*. 1991;122:63–69.
17. Heft MW, Baum BJ. Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J Dent Res*. 1984;63:1182–1185.
18. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13:197–212.
19. Schwartz DL, Hutcheson K, Barringer D, Tucker SL, Kies M, Holsinger FC, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Garden AS, Dong L, Lewin JS. Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(5):1356–1365.

20. Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. *Dysphagia*. 2010;25(1):40-65.
21. Ahmadi Motamayel F, Davoodi P, Dalband M, Hendi SS. Saliva as a mirror of the body health. *DJH*. 2010;2:1–15.
22. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):695-704.
23. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1187-94.
24. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2008;16(2):171-9.
25. Wong RKW, Deshmukh S, Wyatt G, et al. Wong, R.K.W., Deshmukh, S., Wyatt, G. et al. RTOG 0537 phase 2/3 study comparing acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating early radiation-induced xerostomia: phase 3 preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92: 220–227
26. Longman LP, McCracken CF, Higham SM, Field EA. The clinical assessment of oral dryness is a significant predictor of salivary gland hypofunction. *Oral Dis*. 2000;6(6):366-70.
27. Aggarwal H, Pal-Singh M, Mathur H, Astekar S, Gulati P, Lakhani S. Evaluation of the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on whole salivary flow rate. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(1):e13-7.
28. Jagdhari BS, Patni VM, Mukta M, Shweta G. To Evaluate the Effectiveness of Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) in patients with hyposalivation: A Pilot Study. *IOSR-JDMS*. 2014;13 (9):74-77.
29. Erlichman M. Patient selection criteria for electrostimulation of salivary production in the treatment of xerostomia secondary to Sjogren's syndrome. *Health Technol Assess Rep*. 1990;(8):1–7.

TABELAS

Table 1: Clinical and demographic characteristics (n=15).

Variable	n(%) / mean \pm SD
Age (years)	56.8 \pm 6.46
Males	11 (73.3%)
Location of the neoplasm	
<i>Nasopharynx</i>	1 (6.7%)
<i>Oropharynx</i>	12 (80.0%)
<i>Larynx</i>	2 (13.3%)
Presence of tracheostomy	1(6.7%)
Active smoker	1 (6.7%)
Active alcoholic	2 (13.3%)
Dietary habits	
<i>Alternative route</i>	2 (13.3%)
<i>Oral feeding with food of all consistencies</i>	11 (73.3%)
Chemotherapy	12(80%)
Surgery	8 (53.3%)
RT Dose (Gy)	64.6 \pm 7.27
Time of completion of RT (months)	17.66 \pm 24.20
Water intake (L/day)	1.6 \pm 0.82
Complaint of change in taste	15 (100.0%)
Complaint of change in smell	8 (53.3%)

SD: standard deviation; RT: radiotherapy.

Table 2: Acute effect of TENS on salivary flow (n=15).

Patient ID	Sialometry (ml/min)		TENS Intensity (mA)
	Pre-test	Post-test	
1	0.0	0.0	23
2	0.3	0.4	40
3	0.6	1.0	35
4	0.1	0.1	35
5	0.0	0.0	33
6	0.4	0.4	32
7	0.0	0.2	27
8	0.0	0.0	33
9	0.0	0.1	40
10	0.4	0.4	34
11	0.4	0.8	37
12	0.6	0.8	45
13	0.0	0.1	40
14	0.0	0.0	26
15	0.0	0.1	34
MD	0.05	0.10	-
(25%;75%)	(0.00; 0.40)	(0.07;0.40)	
(Mean ± SD)	-	-	34.2±5.8

MD: median; SD: standard deviation.

FIGURES

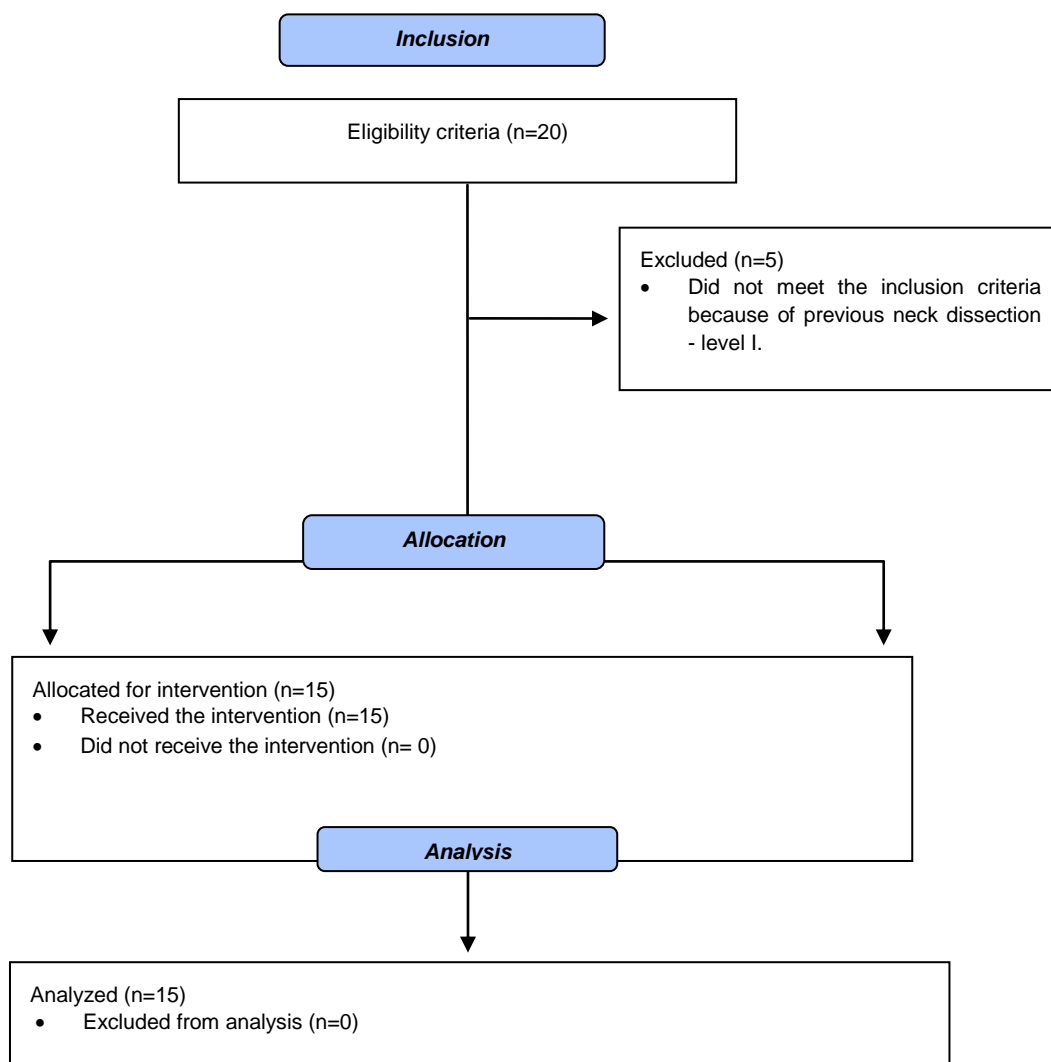


Figure 1: Flowchart according to Consort 2010.



Figure 2: Position of electrodes

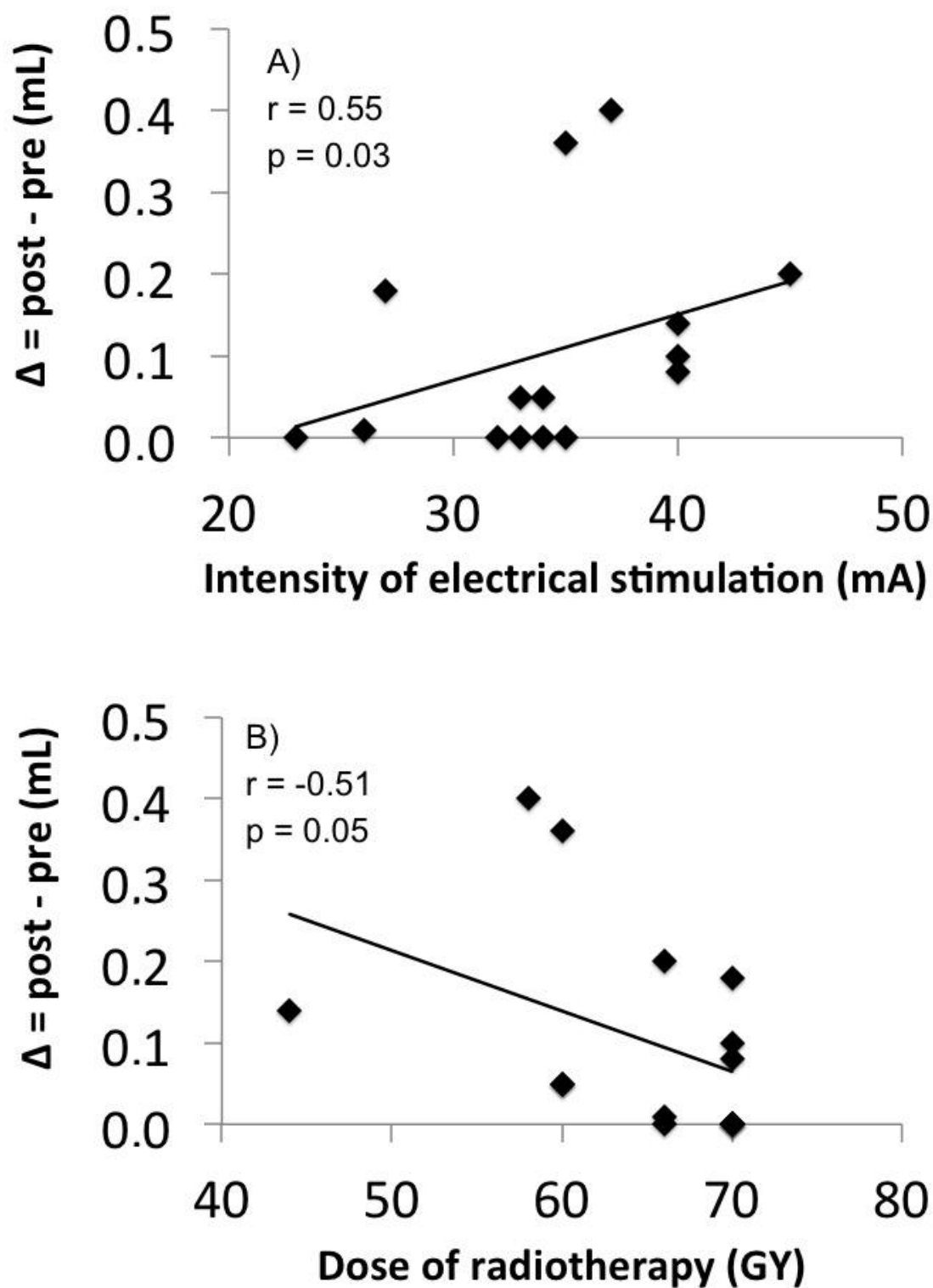


Figure 3: Correlation between the response of the salivary flow ($\Delta = \text{mL Final} - \text{mL Initial}$), intensity of electric current (mA) and (B) dose of ionizing radiation used in RT (Gy). Spearman's correlation.

ARTIGO 2
EM AVALIAÇÃO NA REVISTA CEFAC
ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NO TRATAMENTO DA HIPOSSALIVAÇÃO
INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA

Émille Dalbem Paim; Monalise Costa Batista Berbert; Virgilio Gonzales Zanella;
Fabricio Edler Macagnan.

Objetivo: revisar sistematicamente os efeitos da eletroestimulação sobre o fluxo salivar de pacientes com hipossalivação induzida por radioterapia em região de cabeça e pescoço. **Métodos:** utilizaram-se as bases de dados Medline (via Pubmed), Cochrane Library, Scopus e Lilacs. Foram selecionados os ensaios clínicos que avaliaram objetivamente o fluxo salivar, publicados nos últimos 10 anos em português, inglês ou espanhol. Para avaliação metodológica dos estudos foi utilizada a escala PEDro. **Resultados:** a estratégia de busca resultou em 21 publicações, sendo que 17 foram excluídos, 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 através da escala PEDro foi baixa, evidenciando uma qualidade metodológica baixa e com consideráveis risco de viés. **Conclusão:** mesmo desconhecendo o mecanismo pelo qual a TENS estimula as glândulas salivares, os benefícios observados nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT demonstram o potencial clínico desta técnica para tratamento da hipossalivação.

Descritores: Xerostomia; Neoplasia de cabeça e pescoço; Radioterapia

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 quimioterapia¹. 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 empregada³⁻⁷.

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 mucosa⁷. A sensação de boca seca, denominada xerostomia, muitas vezes presente, normalmente é observada em doses acumuladas de irradiação superiores à 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 vasculares⁷⁻¹⁰.

O relato de xerostomia quando 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 as funções de fala, mastigação e deglutição, podendo ocasionar alterações orais graves a longo prazo¹²⁻¹⁵.

As alternativas terapêuticas para aumentar o fluxo salivar incluem medicamentos, estimulação mecânica, estimulação gustatória e estimulação elétrica^{16,17}. 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^{18,19}. A aplicabilidade desta abordagem terapêutica vem sendo estudada desde 1986 na qual a estimulação elétrica gerou resultados positivos no fluxo salivar²⁰, 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. Por isso, o presente estudo tem como objetivo revisar sistematicamente na literatura os efeitos da eletroestimulação sobre o fluxo salivar de pacientes com hipossalivação induzida por radioterapia em região de cabeça e pescoço.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão da literatura, desenvolvida de acordo com as

diretrizes do protocolo Prisma para revisões sistemáticas e metanálises²¹, desenhada para avaliar as evidências sobre o uso da eletroestimulação como tratamento da hipossalivação induzida pela RT na região de cabeça e pescoço.

Estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *Cochrane Library* (registro central de ensaios clínicos randomizados), *Scielo* e *Lilacs*. Foram utilizados os *Mesh Terms* descritos na Figura 1.

<<figura 1>>

Crítérios de elegibilidade e extração dos dados

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 excluídos 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 (Tabela 1 e 2). A seleção dos artigos foi definida por dois avaliadores independentes e as diferenças entre os revisores foram solucionadas por consenso.

Tabela 1

Tabela 2

Avaliação da qualidade metodológica

A escala PEDRo foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos^{22,23}. Para pontuar nos critérios da escala, as informações deveriam ser claras e objetivas, caso contrário a pontuação considerada nula. A avaliação foi realizada por três pesquisadores independentes e os resultados estão expressos na Figura 2.

Figura 2

REVISÃO DE LITERATURA

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 nessa revisão conforme exposto na Figura 3.

Figura 3

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos demonstra (Figura 2) que, de modo geral, os estudos atingiram baixa pontuação na escala PEDRo. Houve baixa pontuação nos aspectos relacionados à validade interna, caracterizado 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^{24,25}. 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^{24,25} quanto a estimulação elétrica localmente aplicada sobre as glândulas salivares^{26,27} demonstraram benefícios no fluxo salivar, porém nem todos os resultados foram significativos (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^{25,26} 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 optou-se pela utilização da escala PEDRo ao invés da avaliação do risco de viés proposta pela colaboração Cochrane²⁸. Ainda assim, mesmo depois da seleção criteriosa de estudos e utilizado 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 através 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 deste recurso terapêutico.

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 e aumentar a produção de saliva. Isso foi observado nos estudos incluídos de Wong^{24,25}, no entanto, quando comparado à estimulação local^{26,27}, 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 autonômico 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 glossofaríngeo que inervam a glândula parótida³²⁻³⁶. 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 salivar³⁷⁻³⁹. 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 poderosas 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 grânulos³⁹.

É possível que o grau inicial de hiposalivação interfira na resposta. No entanto um estudo²⁵ incluiu pacientes com fluxo salivar considerado normal (1,2 mL/min na sialometria não estimulada e 2,4ml/min na sialometria estimulada). O que pode justificar o baixo efeito da TENS sobre o fluxo salivar observado²⁴ em comparação aos demais estudos incluídos²⁵⁻²⁷.

Em relação aos parâmetros da TENS, observamos que a estimulação realizada diretamente sobre as glândulas salivares foi realizada com 50Hz e 250 μ S de largura de pulso^{26,27}. 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 estudos²⁴⁻²⁷.

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 (numa análise

preliminar) 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 Lakshman²⁶, 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, as condições clínicas do paciente permanecem sendo o requisito obrigatório para a indicação da TENS. Especial atenção deve ser dada às condições da pele nos protocolos de estimulação local das glândulas salivares.

CONCLUSÃO

Esta revisão da literatura, aponta muitas fragilidades metodológicas nos estudos que utilizam a TENS como forma de tratamento do fluxo salivar de pacientes com hipossalivação secundário ao tratamento de RT para câncer de cabeça e pescoço. Muito embora o grau de evidência deste recurso terapêutico seja ainda baixo, o potencial clínico desta técnica está expresso nitidamente pela ampla variação percentual do fluxo salivar demonstrados nos estudos incluídos. Portanto, se os problemas metodológicos forem corrigidos nos próximos estudos é muito provável que o tamanho do efeito possa ser melhor estabelecido, e por isso serão necessários mais estudos clínicos randomizados para esclarecer melhor questões de segurança, tolerância, formato de corrente elétrica (frequência e duração de pulso), intensidade da corrente que promovam maiores benefícios para o tratamento da hipossalivação induzida pela RT.

REFERÊNCIAS

1. Chen A, 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):756-762.
2. Caccelli EMN, Rapoport A. Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2008;37(4):198-201.
3. Van Luijk P, Pringle S, Deasy JO, 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;7:305ra147.
4. 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;26:3770-6.
5. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer.* 2006;107(11):2525-34.
6. Brockstein B, Vokes E. Head and neck cancer in 2010: Maximizing survival and minimizing toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(2):72-4.
7. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7:175-83.
8. 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.
9. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62:1187-94.
10. Cooper J, 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.
11. 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;84:149-53.
12. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. *Cancer.* 2006;107:2525-34.
13. Campos RJDS, Leite ICG. Qualidade de vida e voz pós-radioterapia: repercussões para a fonoaudiologia. *Rev. CEFAC.* 2010;12(4):671-7.
14. Fávoro RAA, Ferreira TNR, Martins WD. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Clin. Pesq. Odontol.* 2006;2(4):303-17.
15. Santos CP. Atuação fonoaudiológica durante a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2015;14(1):73-79
16. 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.
17. Alajbeg I, Falcão DP, Martín-Granizo R, Lafaurie GI, Matranga D, Pejda S 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;113:773-81.
18. Dawes C, Cross HG, Baker CG, Chebib FS. The influence of gland size on flow rate and composition of human parotid gland saliva. *J Can Dent Assoc.* 1978;44:21-5.
19. 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;99:316-20.
20. 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.

21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):1006-12
22. 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.
23. Morton NA. The PEDro Scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J of Physiother*. 2009;55(2):129-33.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Wyatt G, Pugh SL, Wong RK, Sagar S, Singh AK, Koyfman SA et al. Xerostomia health-related quality of life: NRG oncology RTOG 0537. *Qual Life Res*. 2016;25(9):2323-33.
30. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:171-88.
31. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN 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;18 (8):1039-60.
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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(4):983-91.
33. Ekstrom J. Role of nonadrenergic, noncholinergic autonomic transmitters in salivary glandular activities in vivo. *Neural Mechanisms of Salivary Gland Secretion*. 1999;11 : 94-130.
34. 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.
35. Proctor G, Carpenter G. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci*. 2007;133(1):3-18.
36. Proctor G. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):11-25.
37. Malfertheiner P, Kemmer T. Neural regulation of salivary gland secretion. *Z Gastroenterol*. 1987;5(1):15-20.
38. Proctor G, Carpenter G. Salivary Secretion: Mechanism and Neural Regulation. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:14-29.
39. Douglas C. *Fisiologia aplicada à Fonoaudiologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

FIGURA 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 foi comparado 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

FIGURA 2: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS CONFORME A ESCALA PEDRO²²

CLASSIFICAÇÃO PEDRO/ ARTIGOS		Wong, et al (2015) ²⁴	Wong, et al (2003) ²⁵	Lakshman (2015) ²⁶	Vijayan, et al (2014) ²⁷
Validade Externa (Max = 1)	1 Critério de inclusão	S	N	S	S
	2 Alocação aleatória	S	N	N	N
	3 Alocação secreta	N	N	N	N
	4 Grupo semelhante no início do estudo	S	N	S	S
Validade Interna (Max=8)	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 (Max=2)	10 Comparação entre grupos	S	S	N	N
	11 Medidas de tendência central e de dispersão	N	S	S	S
Total de pontos (Max = 11)	-	5	3	4	4

S= sim; N= não; MAX = máximo

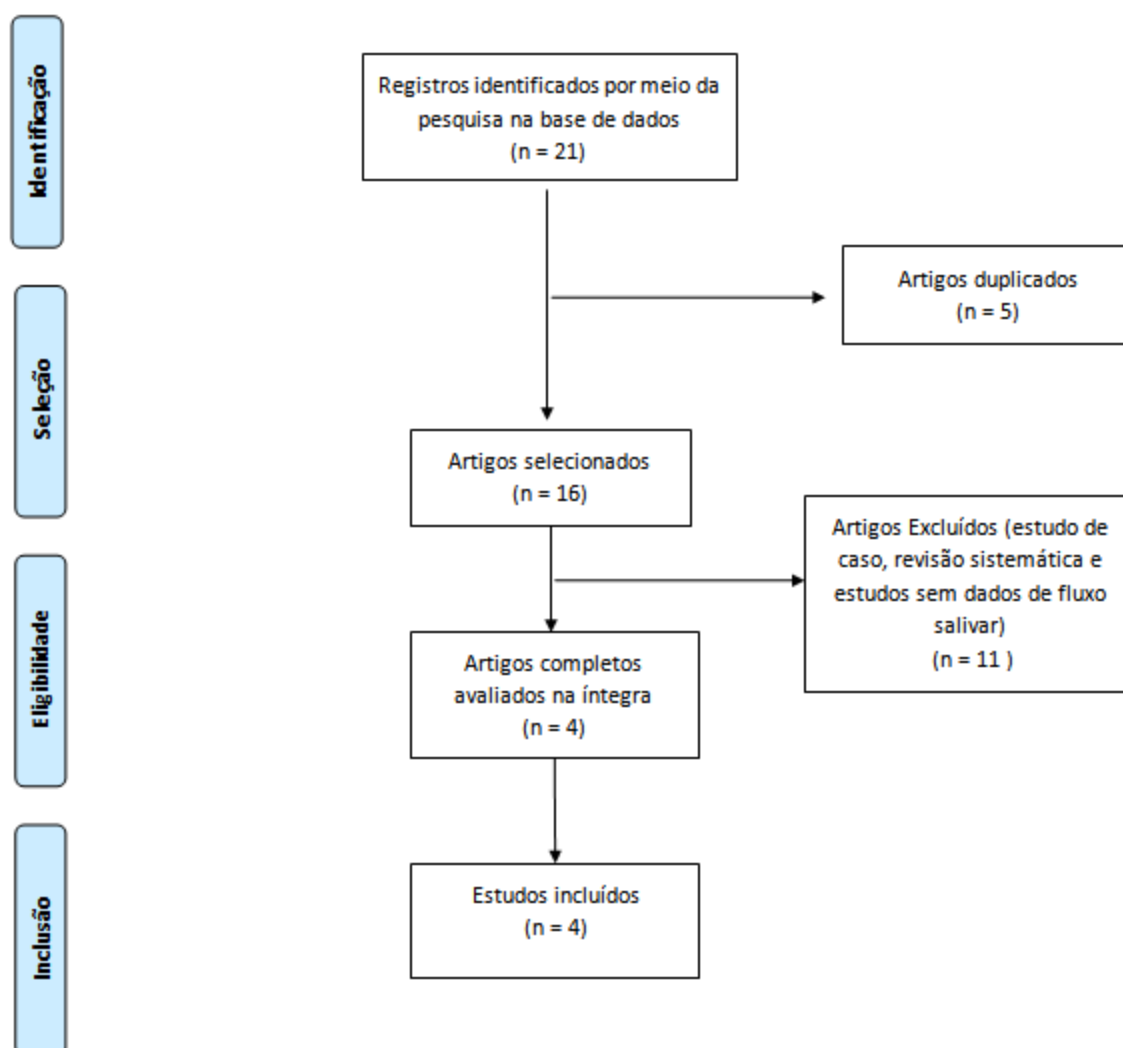
Figura 3: DIAGRAMA CONFORME AS DIRETRIZES DO PROTOCOLO PRISMA²¹Flow Diagram (Prisma 2009)²¹

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 (2015) ²⁴	ECR	96 62/h 11/m	≥3 meses	?	?	TENS - acupuntura, 250mS, 4Hz, 20 minutos	2x /semana 12semanas 24 sessões	Sp6, St36, LI4 (ativos) e CV24 (inativo)
								Grupo A Sp6, St36, LI4 (ativos) e CV24 (inativo)
Wong et al (2003) ²⁵	ECR	46	?	>50Gy	RT radical	TENS – acupuntura, 250mS, 4Hz, 20 minutos	2x/semana 12semanas 24 sessões	Grupo B Sp6, St36, P6 (ativos) e CV24 (inativo)
								Grupo C Sp6, St5 e 6, P6 (ativos) e CV24 (inativo)
Lakshman (2015) ²⁶	EI	40	?	?	?	TENS, 50Hz	?	Parótidas, bilaterais
Vijayan et al (2014) ²⁷	EI	30 22/h 8/m	3 meses	60/70Gy	Ambas IMRT e 3 DCRT	TENS, 50hz 250ms	1x	Parótidas, bilaterais

ECR = ensaio clínico randomizado; EI = estudo de intervenção não controlado; 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 nos artigos citados na revisão); ? = dados não apresentados.

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)	Δ%	Desfecho
Wong et al 2015 ²⁴	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 2003 ³⁵	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, 2015 ²⁶	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
	GI (n=10)	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
		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%	No grupo controle (indivíduos saudáveis) a TENS aumentou significativamente o fluxo salivar
GC (n=10)	-	E (I) = 0,61 E (F) = 1,65	1,04*	170%		
Vijayan et al 2014 ²⁷	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

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; * = estatisticamente significativo (p<0,05).

