

*Este exemplar foi devolvido.
muito obrigado, com
resolução CCPB/086/83
Piracicaba, 18 de fevereiro de 1992*

Eduardo Celso Penna Boock

O Papel da Saliva Artificial na Ingestão Láctea de Ratos Sialoadenectomizados.

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências, na área de Fisiologia e Biofísica do Sistema Estomatognático.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Celso Ramalho

Piracicaba - SP

1991

B644p
16292/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

DEDICO ESTE TRABALHO

A meus pais, Waldemar e Dalva, pela orientação e formação que recebi.

A minha esposa, Rita Maria, e a meus filhos, Adriana e Alexandre, pela compreensão e colaboração, em todos os momentos.

Agradeço

Ao Professor Doutor Antonio Celso Ramalho, pela sua colaboração, pelo estímulo constante, amizade e orientação, demonstradas a cada instante de nossa pesquisa.

Ao Professor Doutor Décio Teixeira, implantador e coordenador do curso de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica do Sistema Estomatognático, pela marcante presença de professor, amigo e incentivador.

Ao Professor Doutor Carlos Eduardo Pinheiro, pelo estímulo e participação ao nosso trabalho.

Ao Professor Doutor Alcides Guimarães, pela amizade, companheirismo e estímulo, que nos dispensou durante toda a nossa convivência.

Ao Professor Doutor João Leonel José, pela colaboração desinteressada e amizade, que muito nos sensibilizou.

À Professora Doutora Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga, pelo incentivo e colaboração, que muito contribuíram ao nosso trabalho.

Ao Professor Miguel Arcanjo Areas, pela amizade e colaboração sempre presentes, durante a nossa pesquisa.

Ao Professor Doutor Osmar Delucca, pela orientação segura na análise estatística de nossa pesquisa.

Ao Biólogo Luiz Arnaldo de Lima, pela colaboração imprescindível, durante a parte experimental de nossa pesquisa.

A Srta. Ana Paula Montagner ao Sr. Sílvio Luís Olivier, pela dedicação e valiosa colaboração na digitação e editoração em L^AT_EX de nosso trabalho.

Aos Senhores Herval de Lara Almeida e Daniel Vicente de Farias, pela valiosíssima e amiga colaboração, dispensada em todos os momentos da parte experimental de nossa pesquisa.

A Sra. Shirley Rosana Sbravatti Moreto, pela colaboração preciosa e apoio que nos dispensou.

À Sra. Ana Maria Cossa de Almeida Oliveira, pelo estímulo e colaboração que sempre nos dedicou.

Ao Sr. Carlos Alberto Aparecido Feliciano, pelo apoio ao curso de Pós-Graduação.

Aos Professores Luiz Pires Barbosa Neto, Cristina Maria Dumit Sewell e Carlos Alberto Cortezi Ferraz, companheiros de disciplina na Faculdade de Odontologia de Araras, pela amizade, estímulo e colaboração.

Ao Doutor Werner Roedel Schlupp, radioterapeuta do Centro de Oncologia de Campinas, pelo estímulo e amizade sempre presentes.

A todos os que, de maneira direta ou indireta, participaram também de nosso trabalho.

Conteúdo

1	Introdução	1
2	Revista da Literatura	4
3	Proposição	13
4	Material e Métodos	14
5	Resultados	17
	Tabela 1	19
	Tabela 2	20
	Tabela 3	21
	Tabela 4	22
	Tabela 5	23
	Tabela 6	24
	Tabela 7	25
	Tabela 8	26
	Gráfico I	27
	Gráfico I	29
6	Discussão	31
7	Resumo	37
8	Conclusões	38
9	Referências Bibliográficas	39

1 Introdução

O câncer bucal, reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como doença de saúde pública, teve na última década, valores representativos, que atestam um aumento por volta de 10% na sua incidência, sendo o carcinoma epidermóide responsável por 95% dos casos.

Paralelamente a esse aumento da doença, a terapêutica radioterápica apresentou avanços importantes, visando a total cura dos casos detectados. As unidades de telecobaltoterapia e principalmente os aceleradores lineares de elétrons de média e alta energia, 4 a 40 *meu*, tiveram e terão papel muito amplo na moderna terapia do câncer bucal. (RUBIN e DOKU, 1976).

No Centro de Oncologia de Campinas, a partir de 1984, foram observados alguns casos de pacientes irradiados pelas duas fontes de radiação citadas, variando a indicação da fonte de radiação de acordo com o tipo, tamanho e localização da lesão de cabeça e pescoço. Discutir o efeito biológico e terapêutico das radiações ionizantes nos tecidos humanos é redundante, mas é de suma importância o reconhecimento de que essa terapia tem efeitos colaterais bastante graves, principalmente nos casos em que as glândulas salivares maiores ficam situadas na área de abrangência dos campos paralelos da radiação. Segundo NAVAZESH (1989), alterações fisiológicas podem ocorrer, quer na produção, transporte ou uso da saliva.

Por outro lado, inúmeros trabalhos, a partir de LEIST (1925), citado por DEL REGATO (1939), provam que a xerostomia provocada em pacientes submetidos à terapia pela radiação ionizante, com campos paralelos, produz alterações colaterais bastante desagradáveis, tais como:

- Cáries dentárias, rápidas e severas;
- Periodontite marginal;
- Mucosite;

- Candidíase;
- Disfagia;
- Problemas com a fala;
- Problemas com a retenção de próteses;
- Constipação intestinal;
- Halitose;
- Problemas psicológicos e sociais;

A xerostomia, termo introduzido na literatura por HUTCHINSON em 1888, citado por KLESTOV (1981), muitas vezes traduzida pela ausência completa ou redução substancial do fluxo salivar (cerca de 4% do fluxo normal de uma pessoa de 65 anos) ou ainda menor que 0,2 ml/minuto, é uma situação desagradável e que causa grande padecimento (SCHUBERT e IZUTSU, 1987).

EPSTEIN (1987), afirmou que, nas glândulas salivares, o primeiro local de lesão causado pela radioterapia pode não ser a célula acinar, mas sim o tecido conjuntivo, com efeito indireto da radiação nas células acinares. Estudos em animais indicaram que a xerostomia resultante da radiação é causada pelo possível comprometimento do suprimento sanguíneo das glândulas e dos componentes celulares destas. É grande a preocupação de verificar, quantificar e analisar as alterações causadas, na tentativa de evitá-las e se possível, controlar os seus efeitos colaterais.

A ausência de saliva não causa risco de vida, mas sabe-se que o fluxo salivar é importante para a sua qualidade, pois a saliva tem funções variadas e participa de maneira muito eficiente na vida humana (PETERSEN, 1986 e MANDEL, 1987 e 1989).

Em ratos jovens, a remoção do complexo submandibular-sublingual, determina ausência completa de fluxo salivar até por volta do 12º ou 13º dias de vida, quando as glândulas parótidas começam a funcionar. Há um risco de vida total para os animais sialoadenectomizados abaixo dessas idades, porque pela ausência de saliva não há

selamento da rima oral nas tetas maternas, prejudicando a sucção (TEIXEIRA e cols. 1970; VILARINO, 1976).

EPSTEIN (1970), tentou demonstrar que a aplicação de vaselina líquida para substituir a saliva, restituía a capacidade de ingestão láctea desses animais, por uma melhora da sucção. VILARINO (1976), quantificou a ingestão láctea do rato sialoadenectomizado e demonstrou que mesmo com o tratamento com vaselina líquida, a mesma ficava extremamente diminuída.

Na maioria dos casos de câncer de cabeça e pescoço, a conduta radioterápica é mandatória. A vida do paciente está sob risco e tem que ser preservada, a despeito de situações difíceis a que possa vir a ser submetido após o tratamento. A sua reabilitação, a melhoria da sua qualidade de vida sob os vários aspectos, físico, psíquico e social deve ser encarada com bastante seriedade, objetividade e competência.

No caso específico da xerostomia pós-radioterapia, preconiza-se o uso de substitutos de saliva, comercialmente encontrados sob o nome de saliva artificial, visando minimizar as complicações temporárias ou permanentes, advindas com a falta de saliva.

2 Revista da Literatura

A xerostomia ou a ausência de fluxo salivar pode ser causada pela radioterapia, por aplasia glandular, pela presença de sialólitos nos ductos excretórios, neoplasias, inflamações várias, diabetes, alguns medicamentos ou ainda pela síndrome de SJÖGREN.

DEI REGATO (1939), pesquisou o mecanismo radiofisiológico que produzia lesões dentárias após a radioterapia de cabeça e pescoço. Notou que a xerostomia era uma das primeiras manifestações e afirmou que as cáries eram devidas à ação da radiação sobre os tecidos dentários, causando a destruição dos odontoblastos, atrofia reticular da polpa e degeneração cística das raízes, sem nenhuma lesão evidente de esmalte ou cimento. Observou ainda que estas lesões também ocorriam em pacientes que não receberam radiação diretamente sobre os dentes e que os pacientes submetidos à radioterapia, passavam a apresentar saliva mais ácida que o normal. Sugeriu a realização de mais pesquisas sobre o assunto, concluindo que era impossível evitar-se as cáries pós-radioterapia e por isso preconizou a extração dentária antes da irradiação, mesmo para os dentes em bom estado, principalmente os molares da mandíbula.

KASBOUM (1953), notou xerostomia em todos os pacientes submetidos à radioterapia e concluiu que a regeneração do epitélio glandular salivar não pode ser observada em nenhuma situação.

SHAFFER (1953), estudou o efeito da radiação em dose única ou fracionada, sobre as glândulas salivares maiores de ratos. As doses fracionadas podiam atingir índices mais elevados em *rads*, mas o efeito era pouco mais acentuado que uma dose única, de bem menor intensidade. As alterações histológicas não puderam ser consideradas como irreversíveis, mas observou que as glândulas submandibulares eram as menos agredidas pela radiação.

ENGLISH e cols. (1954), observaram que cães irradiados com 1.000 *rads* até 1.750 *rads*, após 15 1/2 meses da radiação, não apresentavam sinais de alterações histológicas nas glândulas salivares, mas apenas estomatite e alguns pontos hemorrágicos,

bem como eritema de áreas expostas à radiação.

ROBINSON (1964), preocupou-se com a melhoria do estado bucal de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, evidenciando que a irradiação em campos paralelos era mais severa que a administração unilateral. Nesta última não ocorre xerostomia tão acentuada, mas apenas mucosite e glossite. Utilizou glicerina associada ao Cepacol (Merrell), como lubrificante e protetor da mucosa oral.

ROSENTHAL E WILKIE (1965), afirmaram que o uso da radioterapia no tratamento do câncer de cabeça e pescoço é uma "espada de dois gumes" e destacaram a importância dos dentistas para a solução dos problemas colaterais que surgiam.

DELCLÓS (1965), afirmou que o tratamento do câncer intrabucal, pela radioterapia era recompensado pelos resultados obtidos. A irradiação das glândulas salivares que ficam a meio caminho da fonte de radiação e o tumor, sofrem alterações provocando xerostomia e suas seqüelas. Utilizou compressas de gases embebidas em peróxido de zinco e carboximetilcelulose (1/6 por cento), para aplicação tópica sobre as úlceras orais.

KASHIMA, KIRKHAM e ANDREWS (1965), estudaram pacientes submetidos à radioterapia de carcinoma de naso e orofaringe, por campos paralelos. O resultado mais significativo observado foi a elevação do nível de amilase sérica e urinária, ou mais especificamente, a elevação do componente amilase no sêro e na urina. A presença sérica de amilase salivar, segundo o autor parece ser a base de um teste bastante confiável para se analisar indivíduos submetidos acidental ou deliberadamente à radiação.

SILVERMAN e CHIERICI (1965), alertaram para o número de 28.000 novos casos de carcinoma de boca diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. Estudaram pacientes submetidos à radioterapia e concluíram que os ácinos serosos (parótida) pareciam ter maior sensibilidade à radiação do que os ácinos mucosos. Ordenaram a seqüência e preconizaram normas para o atendimento odontológico a estes pacientes.

FRANK, HERDLY e PHILIPPE (1965), fizeram uma revisão da literatura sobre lesões glandulares pós-radioterapia e analisaram 61 pacientes. Concluíram que a xerostomia é um dos primeiros transtornos a ocorrer, não sendo possível correlacionar as lesões dentárias pós-irradiação com uma primitiva destruição dos odontoblastos. Os defeitos dentários (cáries) ocorrem quer sejam os dentes atingidos ou não pela

radiação. Essas lesões têm mais que uma relação casual com as alterações patológicas observadas na saliva e na glândulas salivares.

RAHN e DRANE (1967), evocaram a participação efetiva dos dentistas para resolver o problema da xerostomia pós-radioterapia, afirmando que o árduo período de desconforto pode ser melhorado e abreviado. Como o preparado de glicerina e Cepacol até então usado, apresentava resultados desalentadores, adotaram um preparado melhor tolerado pelos pacientes, o gliceril-guaiacolato preparado pelo Laboratório A.H.Robbins.

BLOZIS e ROBINSON (1968), reestudaram o problema da xerostomia, determinando o papel efetivo e definitivo dos dentistas no auxílio aos pacientes e radioterapeutas.

EDGERTON (1969), apresentou condutas efetivas para o manuseio da mucosa oral, antes, durante e após o tratamento do câncer bucal pela radioterapia. Em relação à xerostomia porém, nada acrescentaram de significativo.

SAPP (1972), afirmou que a xerostomia tinha uma duração que dependia do número de ácinos destruídos e da capacidade regenerativa do tecido glandular remanescente. Orientou os pacientes para que após o período de radioterapia, uma vez instalada a xerostomia, evitassem o uso de álcool e tabaco por longos períodos. Citou a possibilidade da aplicação de substitutos da saliva, como a metilcelulose e a glicerina, como lubrificantes para a mucosa ressecada e estimulantes do fluxo salivar como a goma de mascar e tabletes de sacarose.

CARL, SCHAAF e CHEN (1972), afirmaram que os efeitos colaterais visíveis da radioterapia podem ser comparados a um "iceberg", com o topo visível em pequenas proporções, mas com a magnitude dos problemas ficando abaixo do nível do mar. Recomendaram aos pacientes o uso de soluções salinas mornas e soluções de peróxido de zinco para aliviar a sensação de queimação da boca seca.

MATZKER e SCHREIBER (1972), tiveram participação importante ao introduzir um preparado substituto para a saliva, com base na carboximetilcelulose. Estudaram 12 pacientes com xerostomia, durante 18 meses, utilizando o preparado (GLANDOSANE) e obtiveram resultados satisfatórios, especialmente nos casos de sialoadenites radiogênicas, que apresentavam a mucosa oral totalmente seca, obtendo sensíveis melhoras.

BROW e cols. (1974), demonstraram em pesquisa com pacientes submetidos à radioterapia com campos opostos paralelos, que os mesmos desenvolviam xerostomia em 2 semanas após a radiação, alteração esta que persistia e se pronunciava com o passar do tempo. O fluxo salivar variou de 1,3 ml/minuto antes da radioterapia, a 0,5 ml/minuto após 2 semanas de tratamento, até 0,08 ml/minuto após 3 meses da conclusão do tratamento. A flora bacteriana oral apresentou variações quando a xerostomia se manifestou. Assim, houve um aumento na contagem de *streptococos mutans*, espécies de *lactobacilos*, *candida albicans* e *stafilococos*. Por outro lado, houve diminuição de *streptococos sanguis*, espécies de *neisseria* e *fusobacterium*. Os pacientes tiveram ainda dificuldade de ingestão de alimentos sólidos, perda de peso, aumento da ingestão de líquido às refeições e menor ingestão no número de calorias.

's-GRAVENMADE, ROUKEMA e PANDERS (1974) introduziram um preparado para substituto de saliva, utilizando mucina de glândulas salivares bovinas. Utilizaram o produto em 18 pacientes com severa xerostomia, devido a radiação, entre 4.000 a 8.000 rads.

Dez desses 18 usaram anteriormente um preparado com carboximetilcelulose sintética, notificaram que o preparado com mucina era preferido pelo fato de melhorar o paladar e porque permanecia na boca por um tempo maior. As propriedades de umidificar, lubrificar e proteger da saliva bovina podem ser atribuídas à mucina.

TROWBRIDGE e CARL (1975), não aprovaram o uso de colutórios comerciais, pois esses aumentavam a sensação de queima provocada pela mucosite. Recomendaram o uso de substitutos de saliva, à base de carboximetilcelulose, em pH 7,2 para ser usado na forma de spray, *ad libitum*, na tentativa de se substituir a mucina salivar.

DREIZEN e cols. (1976), demonstraram que a formação da saliva é um processo em dois estágios. Primeiramente a saliva com tonicidade semelhante à do plasma é elaborada pelos ácinos, e depois modificada na sua passagem através dos ductos excretórios, com a reabsorção parcial de sódio e cloreto e pela excreção de íons bicarbonato e potássio. Os efeitos danosos da radiação foram demonstrados tanto nos ácinos como nos ductos, pela alteração da concentração desses íons.

SHANNON, STARCKE e WESCOTT (1977-A), observaram pacientes do sexo masculino, na quinta década de vida, submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, mediante a aplicação de 225 rads diários, provenientes de uma máquina de cobalto

60. Concluíram que a taxa de depleção do fluxo salivar era diretamente relacionada à proporção do tecido glandular localizado dentro do feixe de radiação, principalmente se as lesões cancerosas eram da borda da língua e região do trígono retromolar, ao invés das lesões de faringe.

SHANNON, TRODHAL e STARCKE (1978), analisaram a remineralização do esmalte dentário pelo uso do V.A.ORALUBE, com flúor adicionada na fórmula e concluíram que de fato houve melhora nas condições da mucosa oral, bem como uma real mineralização do esmalte.

NAKAMOTO (1979), revisou o problema da xerostomia pós-irradiação e o correspondente alívio através do uso de substituto de saliva. Utilizou dois preparados de V.A.ORALUBE, um normal e outro concentrado. O preparado normal ofereceu melhores resultados, mas o autor sugeriu que a solução concentrada com algumas alterações poderia vir a causar melhor conforto que a solução normal.

SPIELMAN e cols. (1981), estudaram 71 pacientes com xerostomia, utilizando o preparado SALIRAM, que contém ácido cítrico como estimulante do fluxo salivar. Para os pacientes que tinham ainda um fluxo salivar latente, o preparado em questão apresentou resultados. Para os 22 pacientes com xerostomia provocada por radioterapia de cabeça e pescoço, o preparado foi inócuo. Os autores recomendaram para estes casos o uso de saliva artificial.

VERGO e KADISH (1981), preconizaram o uso de dentadura como reservatório para a saliva artificial, nos pacientes desdentados com xerostomia pós-radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço.

KLESTOV e cols. (1981), estudaram 108 pacientes com síndrome de SJÖGREN e não encontraram benefício para os mesmos a não ser durante a noite, quando usaram saliva artificial.

MIRA e cols. (1981), estudaram 53 pacientes e concluíram que a quantidade de glândula parótida irradiada é muito importante no desenvolvimento de xerostomia. Afirmaram que muitos pacientes preferiam a cirurgia, indicada também por muitos oncologistas, ao invés da radioterapia, pela possibilidade do aparecimento da xerostomia e conseqüente piora na qualidade de vida. Afirmaram que a tentativa de evitar que 50% do volume de ambas as parótidas seja irradiado, é de suma importância para a prevenção da xerostomia. Preconizaram uma interrupção de duas semanas na

radioterapia, antes que o fluxo salivar fosse reduzido ao mínimo. Isto poderia prevenir ou diminuir a xerostomia subsequente, principalmente para o caso de pacientes com um fluxo salivar muito baixo, por ocasião do início da radioterapia. Concluíram que para os pacientes nos quais a xerostomia é causa de transtornos, alguma ajuda poderia ser obtida com o desenvolvimento de uma saliva artificial satisfatória. Para os autores, as publicações anteriores a respeito do uso de substitutos de saliva eram encorajadoras.

DONATSKY e cols. (1982), estudaram o efeito de SALIMENT Aerosol, um substituto de saliva com carboximetilcelulose, mas com a adição de Aetheroleum Cítrico, um estimulante do fluxo salivar. Observaram 15 pacientes com xerostomia devido a Síndrome de SJÖGREN, notando que os mesmos tiveram aumento do fluxo salivar, o que permitiu significativa melhora na sensação de boca seca.

TABAK e cols. (1982), estudaram o papel da mucina salivar na proteção da cavidade bucal e afirmaram que esta função protetora, bem como a função imunológica são muito importantes.

FLEMING (1982), SHANNON (1982) e FLEMING (1983), sugeriram a efetiva participação de dentistas em serviços de radioterapia e o incremento de pesquisas visando encontrar um substituto eficaz para a saliva.

Essa preocupação levou WIESENFELD, STEWARD e MASON (1983), a efetuarem um estudo comparando três preparados, uma saliva artificial com carboximetilcelulose, uma solução de glicerina com limão e um placebo, composto de água destilada e solução de tartrazine composto. Concluíram que a saliva artificial não obteve vantagem significativa sobre as outras substâncias testadas. Propuseram pesquisas futuras no tratamento da xerostomia, concentrando esforços nas propriedades reológicas da saliva.

Al-TIKRITI, e cols. (1984), compararam os efeitos clínicos da radiação em 18 pacientes com câncer de boca e 9 pacientes com câncer de laringe; todos recebendo 6.000 rads, em doses de 5 dias cada semana, em alternância de lados, direito e esquerdo.

Oito dos pacientes no grupo com câncer bucal tiveram alguma dificuldade pela xerostomia, durante e depois da radiação. Entretanto, esses sintomas regrediram seis meses após tratamento.

VISSINK e cols. (1984-B), estudaram comparativamente as propriedades reo-

lógicas de substitutos de saliva, contendo mucina de porco, carboximetilcelulose e poliethilenoóxido. A reologia é a ciência associada à deformação de substâncias submetidas a forças ou pressões e diz respeito a uma alta viscosidade, boa elasticidade e baixa adesividade. Constataram que a solução à base de mucina era melhor para:

1. proteção contra ressecção e traumas ao meio bucal.
2. lubrificação e limpeza dos tecidos bucais.
3. efeito antimicrobiano contra organismos patogênicos em potencial.

Concluíram ainda que os substitutos de saliva encontrados comercialmente, contendo carboximetilcelulose e poliethilenoóxido são líquidos “não newtonianos” e que a saliva artificial ORTHANA, à base de mucina de boi, extraída de glândulas submandibulares, ou uma mistura dessa mucina com uma outra mucina, obtida do estômago de porco, se aproxima qualitativamente da saliva humana, quando as propriedades viscoelásticas são comparadas. Sob o ponto de vista bioreológico, puderam concluir que a saliva artificial contendo mucina era o melhor substituto para a saliva humana.

VISSINK e cols. (1984-A), exploraram o valor da saliva artificial à base de mucina no tratamento da xerostomia e utilizaram um reservatório para o preparado colocado em próteses totais, visando com isso uma utilização mais adequada e constante. Oito pacientes usaram o dispositivo e relataram resultados amplamente satisfatórios.

VISSINK e cols. (1985), estudaram a capacidade de remineralização do esmalte humano através do uso de substitutos de saliva contendo mucina e carboximetilcelulose. Concluíram que os dois preparados em estudo diminuíam a capacidade de remineralização, devido ao aumento exagerado da viscosidade, além do limite ideal. Essa observação foi confirmada por JOYSTON-BECHAL e KIDD (1987).

FOX (1987), utilizou a pilocarpina como estimulante do fluxo salivar diminuído, pois atribuía ineficácia aos preparados substitutos da saliva.

VISCH e cols. (1986), realizaram estudo em 42 pacientes com xerostomia, utilizando preparado à base de mucina e de carboximetilcelulose. Concluíram que a eficácia da saliva artificial em aliviar os sintomas da xerostomia dependia da etiologia desta. A sensação de umidade só foi observada com o uso do preparado à base de

mucina. O preparado à base de carboximetilcelulose tinha a propriedade de formar uma camada muito espessa sobre a mucosa oral. Um terço dos pacientes examinados com xerostomia pós-irradiação, não relatou benefício com o uso da saliva artificial, mas ainda assim, acharam o preparado à base de mucina preferível.

PYYKONEN e cols. (1986), estudaram 23 pacientes tratados pela radioterapia, para lesões cancerosas da língua e do assoalho da boca. Demonstraram que houve recuperação do fluxo salivar, principalmente nos pacientes que se encontravam na terceira década de vida.

VISSINK e cols. (1986), compararam as propriedades umidificantes da saliva humana e de preparados substitutos de saliva, tanto à base de mucina como de carboximetilcelulose. Concluíram que a saliva artificial à base de mucina era mais eficaz.

Um estudo sobre a reologia da saliva humana foi apresentado por SCHWARZ (1987). Esse autor demonstrou que o uso de uma saliva artificial em quantidade semelhante à do fluxo salivar normal era impraticável. O substituto de saliva ideal deveria ter alterações de concentração para ser usado mais espaçadamente.

KARLSSON (1987), concluiu que deveriam ser introduzidos dispositivos de proteção às glândulas salivares, bem como aparatos individuais, que permitissem a radioterapia intraoral no caso do uso de aceleradores lineares como fonte de irradiação, para o tratamento de lesões pequenas.

FOX, BUSH e BAUM (1987), examinaram 100 pacientes com xerostomia, desenvolveram um protocolo para avaliação dos dados subjetivos e introduziram meios para uma avaliação eficiente dos dados objetivos. Concluíram que as alterações nas glândulas submandibulares e sublinguais tinham maior participação na sensação de secura da boca, pois essas glândulas secretam mucina, uma glicoproteína com propriedades lubrificantes da mucosa oral.

WEERKAMP e cols. (1987), estudaram 46 pacientes com xerostomia e observaram que a presença de mucina na saliva artificial melhorava o meio bucal, contribuindo para sua flora, que se tornava mais resistente aos microorganismos potencialmente patogênicos.

SREEBNY e VALDINI (1987), afirmou que a xerostomia era um sintoma negligenciado, pois apesar de ser um problema comum, era merecedor de pouca atenção,

pois os estudos de controle que testavam a eficácia dos substitutos de saliva eram poucos.

POLAND (1987), testou um outro substituto de saliva, denominado MOI-STIR com carboximetilcelulose sódica. Estudou 20 pacientes com xerostomia e concluiu que devido ao prolongado poder de umidecer a cavidade bucal, até por um período de 24 horas, a solução estudada apresentou resultados positivos.

SREEBNY (1989), criticou tanto os dentistas como os médicos por conhecerem “muito pouco” sobre a saliva, a “água vital” da cavidade oral. O mito de que as secreções orais diminuíam ou desapareciam com o envelhecimento não era verdadeiro. Já a radiação destrói mais de 90% da atividade das glândulas salivares maiores, as quais produzem 93% de toda a saliva. Os ácinos são mais lesados que os ductos excretórios, sendo que os ácinos serosos são mais prejudicados que os ácinos mucosos.

DUXBURY, THAKKER e WASTELL (1989), compararam preparados com mucina e com carboximetilcelulose, utilizando-os em 30 pacientes com xerostomia. Ambos os preparados apresentaram resultado no alívio da boca seca. Apenas 40 ml diários do preparado com mucina foram suficientes. Para o outro preparado, a quantidade mínima para obtenção do alívio foi de 150 ml por dia. Metade dos pacientes relataram predileção pelo preparado com mucina.

O editorial de abril de 1989, do *The Lancet*, alertou para necessidade de incentivar pesquisas futuras, visando elaborar substitutos eficientes para a saliva.

3 Proposição

Tendo em vista a indicação da saliva artificial no tratamento das sequelas da xerostomia pós-radioterapia, fica evidente a importância de avaliar a sua efetividade no restabelecimento das funções prejudicadas. Assim, no presente trabalho, propusemos a estudar o efeito da saliva artificial com base na carboximetilcelulose, no restabelecimento da sucção em ratos lactentes sialoadenectomizados, quantificando a sua ingestão láctea.

4 Material e Métodos

Foram utilizados 300 ratos (*Rattus norvegicus*, albinos, Wistar), de ambos os sexos, oriundos de 50 ninhadas.

Ao se aproximar o momento do parto, as mães foram colocadas em gaiolas-maternidade individuais, recebendo ração balanceada¹ e água *ad-libitum*.

Logo após o nascimento, as ninhadas foram restringidas a 6 filhotes cada uma e distribuídas em dois grupos experimentais:

GRUPO I : constituído por 120 ratos, oriundos de 20 ninhadas, sendo 4 ninhadas para as idades de 4, 7, 10, 13 e 16 dias de vida, redistribuídos em dois subgrupos (A e B), com 60 animais cada. Assim, os dois subgrupos apresentaram 12 animais para cada idade estudada.

Os filhotes do subgrupo A foram sialoadenectomizados e os do subgrupo B foram submetidos apenas à cirurgia simulada e considerados como controle.

A sialoadenectomia consistiu na remoção bilateral das glândulas submandibulares e sublinguais e a sua realização seguiu a técnica cirúrgica de CHEYNE (1939). Os animais foram anestesiados por inalação de éter sulfúrico e fixados em decúbito dorsal em placas cirúrgicas. A seguir, procedeu-se à assepsia e tricotomia, quando necessária, nos animais de maior idade. Na linha mediana, logo acima do manúbrio, realizou-se uma pequena incisão sagital. A pele e o tecido subcutâneo foram afastados, exteriorizando-se o complexo glandular a ser removido. Após a retirada da cápsula, tomando-se cuidado para não lesar os nódulos linfáticos e vasos sanguíneos, ligou-se o pedículo constituído pelo feixe neurovascular e ductos excretores. A seguir, realizou-se a exérese das glândulas salivares e procedeu-se a sutura da ferida cirúrgica, com fio de algodão. Esses animais receberam um pequeno corte em "V" na orelha direita, para identificação.

¹ RAÇÃO PRODUTOR (49) - Anderson-Clayton S.A.

Os animais do subgrupo **B**, foram submetidos à mesma seqüência operatória, até chegar-se à exposição do complexo glandular. A seguir, as glândulas submandibulares e sublinguais foram manipuladas, levemente pinçadas e recolocadas em suas respectivas lojas, realizando-se então a sutura.

Dessa forma, o tratamento foi realizado de modo que, cada ninhada apresentou 3 filhotes sialoadenectomizados e 3 controles.

Após a cirurgia realizada no período da manhã, os animais de cada ninhada ficaram com as respectivas mães até às 18 horas. A seguir foram separados e mantidos sob aquecimento, para a realização do teste de ingestão láctea, segundo a metodologia de GROSVENOR e TURNER (1957), modificada por DOTTAVIANO (1973):

1. Após 12 a 14 horas de separação das mães, os filhotes foram recolocados junto a elas, evitando-se deixar qualquer tipo de ração nas gaiolas;
2. A permanência para amamentação foi por um período de 2 horas;
3. Após este período, os animais foram sacrificados por inalação de éter sulfúrico;
4. Os estômagos foram retirados e o conteúdo gástrico foi pesado em balança de precisão².

GRUPO II : constituído por 180 ratos, oriundos de 30 ninhadas, com 4, 7, 10, 13 e 16 dias de vida, redistribuídos em 3 subgrupos (**C**, **D** e **E**), com 60 animais cada.

Nas idades estudadas, em cada ninhada, 4 filhotes foram sialoadenectomizados e 2 submetidos à cirurgia simulada.

Assim o subgrupo **C** foi constituído por 12 filhotes para cada idade, submetidos à cirurgia simulada.

O subgrupo **D** foi constituído por 12 filhotes para cada idade, sialoadenectomizados e marcados com um pequeno corte em "V" na orelha direita.

²SARTORIUS - WERKE A.G. Mod 2204 - Germany

O subgrupo **E** foi constituído por 12 filhotes para cada idade, sialoadenectomizados e marcados com um pequeno furo na orelha esquerda.

Para os animais dos subgrupos **C**, **D** e **E** do Grupo II, o teste de ingestão láctea foi realizado da mesma forma anteriormente descrita para o Grupo I, com as seguintes exceções: antes de serem recolocados junto às mães, para o período de amamentação permitida, nos animais do grupo **D** colocou-se 3 gotas de vaselina líquida³ na rima oral e nos animais do subgrupo **E**, 3 gotas de saliva artificial.

A saliva artificial utilizada no experimento foi cedida pelo laboratório Medicamenta-Campinas, elaborada sob fórmula de *Veterans Administration ORALUBE* - Houston - Texas - USA, utilizada pelos pacientes com xerostomia, no Centro de Oncologia de Campinas. A saliva artificial utilizada é constituída por:

Cloreto de Potássio	2,498 gr.
Cloreto de Sódio	3,462 gr.
Cloreto de Magnésio 6 H_2O	0,235 gr.
Cloreto de Cálcio 2 H_2O	0,665 gr.
Bifosfato de Potássio	1,304 gr.
Metil p Hidroxibenzoato	8,000 gr.
Carboximetilcelulose Sódica Grade 70D	
<i>Agente Ativo</i>	40,000 gr.
Sorbitol 70%	171,000 gr.
Óleo de Menta	16,000 gr.
Água - qsp	4.000 ml.

Os resultados, expressos em gramas de leite, foram avaliados estatisticamente através do teste não paramétrico de medianas (SIEGEL, 1976), pelo coeficiente de regressão *b* (LISON, 1976) e pelo Teste *t* de Student.

³SIDEPAL - Ind. Com. ALBANEVE Ltda.

5 Resultados

Os resultados obtidos no grupo I podem ser observados nas tabelas 1 e 2. A tabela 1 contém os resultados da ingestão láctea dos animais do subgrupo A, que foram sialoadenectomizados.

A Tabela 2 contém os resultados dos animais do subgrupo B, que foram submetidos apenas à cirurgia simulada e considerados como controle.

A média da ingestão láctea dos animais sialoadenectomizados variou de 0,0047 gramas a 0,2025 gramas, para idades estudadas, sendo crescentes, quando as idades aumentavam em dias de vida.

Já para os animais submetidos à cirurgia simulada, as médias apresentaram valores maiores que os sialoadenectomizados, variando de 0,1955 gramas a 1,3620 gramas, para as mesmas idades estudadas, sendo também crescentes com o aumento da idade.

Os resultados obtidos na 2ª parte do experimento, grupo II, podem ser observadas nas tabelas 3, 4 e 5, do seguinte modo:

- A tabela 3 apresenta os resultados da ingestão láctea dos animais do subgrupo C, submetidos apenas à cirurgia simulada e considerados como controle.
- A tabela 4 contém os resultados em gramas de ingestão láctea dos animais do subgrupo D, sialoadenectomizados e tratados com vaselina líquida.
- Por sua vez, a tabela 5 contém os resultados da ingestão láctea dos animais do subgrupo E, também sialoadenectomizados, mas tratados com Saliva Artificial.

Podemos observar que as médias obtidas para o subgrupo B do grupo I e as médias obtidas no subgrupo C do grupo II são equivalentes entre si, apresentando o mesmo comportamento, crescente com o aumento das idades estudadas.

As médias obtidas para os subgrupos **D** e **E**, com animais sialoadenectomizados apresentam o mesmo comportamento, crescem com o aumento dos dias de vida dos animais estudados, mas são bem inferiores às do subgrupo **C**. Para o subgrupo **D** elas variam de 0,0187 gramas até 0,1235 gramas, enquanto as médias do subgrupo **E** variam de 0,0138 gramas até 0,0769 gramas.

Podemos observar que para todas as idades estudadas e nas quatro condições de tratamento executadas, as médias são crescentes com o aumento das idades.

Na tabela 6 é apresentado o valor de χ^2 , resultante da comparação entre as diferentes condições experimentais, nas diferentes idades estudadas, através de aplicação do *Teste não paramétrico dos medianas*.

O χ^2 crítico obtido foi de 3,84, para um nível de significância de 5%. Podemos observar que existiu significância ao nível estipulado, quando se comparou animais submetidos à cirurgia simulada, considerados como controle com animais sialoadenectomizados, isto para todas as idades estudadas.

Também houve significância a nível de 5% quando foram comparados os animais controle com animais sialoadenectomizados, submetidos ao tratamento tanto com vaselina líquida como com saliva artificial.

Também houve significância na comparação entre animais sialoadenectomizados sem nenhum tipo de tratamento, do subgrupo **A**, do grupo I, com animais sialoadenectomizados e submetidos ao tratamento, tanto com vaselina líquida, bem como com saliva artificial, mas apenas nas idades de 16 dias de vida.

A tabela 7 expressa o valor do coeficiente de regressão b com seus respectivos desvios-padrão, na comparação das várias situações de tratamento. Os valores obtidos dos animais controle são bem maiores que os dos outros tipos de tratamento.

Finalmente, na tabela 8, está expresso o valor de t de Student, resultante da comparação entre os coeficientes de regressão b , nas diferentes condições experimentais estudadas. O valor obtido para o t crítico foi de 2,45 e apenas houve significância na comparação entre os resultados obtidos dos animais controle, com os animais sialoadenectomizados sem nenhum tipo de tratamento, tratados com vaselina líquida e tratados com saliva artificial.

Tabela 1

Animais Sialoadenectomizados do subgrupo A.

	Idades				
	04	07	10	13	16
	0.0056	0.0072	0.0490	0.0285	0.1143
	0.0034	0.0099	0.0311	0.0632	0.1379
	0.0048	0.0081	0.0367	0.0181	0.1937
	0.0017	0.0216	0.0231	0.1398	0.1324
	0.0023	0.0140	0.0219	0.1644	0.2666
	0.0040	0.0110	0.0216	0.1322	0.2197
	0.0014	0.0106	0.0143	0.3792	0.2669
	0.0082	0.0099	0.0266	0.3826	0.2124
	0.0095	0.0096	0.0191	0.3080	0.1968
	0.0038	0.0104	0.0091	0.1408	0.2885
	0.0048	0.0160	0.0087	0.0951	0.1997
	0.0072	0.0088	0.0096	0.0971	0.2019
Médias	0.0047	0.0114	0.0225	0.1624	0.2025
Desvio-Padrão	0.0024	0.0038	0.0115	0.1209	0.0524

Valores individuais e médios, em gramas, do conteúdo lácteo e respectivos desvios-padrão, segundo as idades, em dias de vida.

Tabela 2

Animais submetidos à cirurgia simulada, do subgrupo B.

	Idades				
	04	07	10	13	16
	0.2037	0.6647	0.5968	0.8322	1.4102
	0.3033	0.5710	0.7108	0.8447	1.2234
	0.1979	0.5200	0.5165	1.0089	1.5071
	0.2758	0.7317	1.0456	1.1389	1.1784
	0.2419	0.6056	0.8981	0.8630	1.1554
	0.1558	0.8489	1.0373	0.9203	1.5149
	0.0714	0.7586	0.7902	1.4043	1.4376
	0.0927	0.7687	0.5500	1.3836	1.5653
	0.1293	0.8553	0.7402	1.4482	1.4773
	0.2337	0.5061	0.5580	1.1030	1.4212
	0.2110	0.5582	0.4310	1.2111	1.3437
	0.2298	0.5814	0.4733	1.0271	1.1103
Médias	0.1955	0.6642	0.6956	1.0988	1.3620
Desvio-Padrão	0.0677	0.1193	0.2026	0.2135	0.1499

Valores individuais e médios, em gramas, do conteúdo lácteo e respectivos desvios-padrão, segundo as idades, em dias de vida.

Tabela 3

Animais submetidos à cirurgia simulada, do subgrupo C.

	Idades				
	04	07	10	13	16
	0.1742	0.6834	0.3064	1.1033	1.2673
	0.2161	0.6841	0.3100	0.9265	1.4252
	0.1810	0.3663	0.5498	0.9502	0.9460
	0.2217	0.4195	0.3670	0.8815	1.3197
	0.2164	0.8840	0.5899	0.9675	0.8745
	0.2147	0.7774	0.4642	0.9688	0.6626
	0.2551	0.5722	0.7586	0.6445	1.1974
	0.2038	0.4812	0.8790	0.5952	0.9603
	0.2415	0.6001	0.3916	0.8429	1.2881
	0.2388	0.4347	0.4783	0.8986	1.2886
	0.5748	0.2846	0.5604	0.9831	1.3623
	0.5478	0.1170	0.6009	0.8510	1.3689
Médias	0.2738	0.5254	0.5213	0.8844	1.1634
Desvio-Padrão	0.1305	0.2084	0.1668	0.1360	0.2310

Valores individuais e médios, em gramas, do conteúdo lácteo e respectivos desvios-padrão, segundo as idades, em dias de vida.

Tabela 4

Animais sialoadenectomizados e tratados com vaselina líquida, do Subgrupo D.

	Idades				
	04	07	10	13	16
	0.0377	0.0068	0.0068	0.2511	0.0117
	0.0034	0.0188	0.0047	0.0798	0.0852
	0.0496	0.0050	0.0074	0.0078	0.0093
	0.0493	0.0040	0.0058	0.0076	0.0210
	0.0057	0.0255	0.0845	0.0146	0.0167
	0.0134	0.1080	0.0125	0.0395	0.0207
	0.0061	0.0133	0.0997	0.0120	0.0718
	0.0051	0.0047	0.0339	0.0066	0.0144
	0.0099	0.1042	0.0114	0.0398	0.0849
	0.0084	0.0072	0.0102	0.3342	0.0716
	0.0142	0.0466	0.0109	0.0044	0.4552
	0.0219	0.0048	0.0125	0.1222	0.6401
Médias	0.0187	0.0291	0.0250	0.0766	0.1252
Desvio-Padrão	0.0164	0.0364	0.0310	0.1037	0.1947

Valores individuais e médios, em gramas, do conteúdo lácteo e respectivos desvios-padrão, segundo as idades, em dias de vida.

Tabela 5

Animais sialoadenectomizados e tratados com saliva artificial, do Subgrupo E.

	Idades				
	04	07	10	13	16
	0.0021	0.0004	0.0052	0.2168	0.1266
	0.0033	0.0042	0.0152	0.1169	0.1486
	0.0569	0.0033	0.0251	0.0203	0.0153
	0.0207	0.0024	0.0057	0.0178	0.0056
	0.0122	0.1011	0.0066	0.3288	0.0426
	0.0116	0.1468	0.0060	0.3078	0.0341
	0.0055	0.1918	0.3148	0.0014	0.0091
	0.0051	0.1074	0.1038	0.0099	0.0086
	0.0041	0.1041	0.0050	0.3050	0.0084
	0.0059	0.0334	0.0073	0.5573	0.0253
	0.0149	0.1024	0.0057	0.0185	0.4435
	0.0233	0.0075	0.0009	0.0080	0.4458
Médias	0.0138	0.0671	0.0418	0.1590	0.1094
Desvio-Padrão	0.0145	0.0636	0.0866	0.1743	0.1564

Valores individuais e médios, em gramas, do conteúdo lácteo e respectivos desvios-padrão, segundo as idades, em dias de vida.

Tabela 6

Teste não paramétrico das Medianas.

Condição Experimental	Idade (dias)				
	04	07	10	13	16
Controle X Sialoadec.	20.16 S	20.16 S	20.16 S	20.16 S	20.16 S
Controle X Sialo.+ S.A.	16.20 S	18.15 S	9.80 S	18.15 S	18.15 S
Controle X Sialo.+ V.L.	16.20 S	18.15 S	16.20 S	18.15 S	18.15 S
Sialo. X Sialo.+ S.A.	0.26 NS	0.18 NS	0.18 NS	0.18 NS	6.45 S
Sialo. X Sialo.+ V.L.	1.50 NS	0.01 NS	0.16 NS	0.59 NS	11.56 S
Sialo. + S.A. X Sialo.+ V.L.	0.21 NS	0.21 NS	0.20 NS	0.03 NS	0.20 NS

x^2 Crítico = 3.84

S = Significante

NS = Não Significante

Nível de Significância = 5%

Valor de x^2 resultante de comparação entre as diferentes condições experimentais, nas diferentes idades estudadas.

Tabela 7

Coefficiente de Regressão b .

Condição Experimental	b
Controle	$0.0704 + 0.0550$
Sialoadenectomizado	0.0196 ± 0.0679
Sialo. + S.A.	0.00703 ± 0.00819
Sialo. + V.L.	0.00484 ± 0.00288

Valores com os respectivos desvios-padrão, segundo LISON,1976.

Tabela 8

Teste t de Student.

Condição Experimental	t
Controle X Sialoadec.	5.50 S
Controle X Sialo.+ S.A.	10.80 S
Controle X Sialo.+ V.L.	11.21 S
Sialo. X Sialo.+ S.A.	1.74 NS
Sialo. X Sialo.+ V.L.	2.39 NS
Sialo. + S.A. X Sialo.+ V.L.	2.40 NS

t Crítico = 2.45

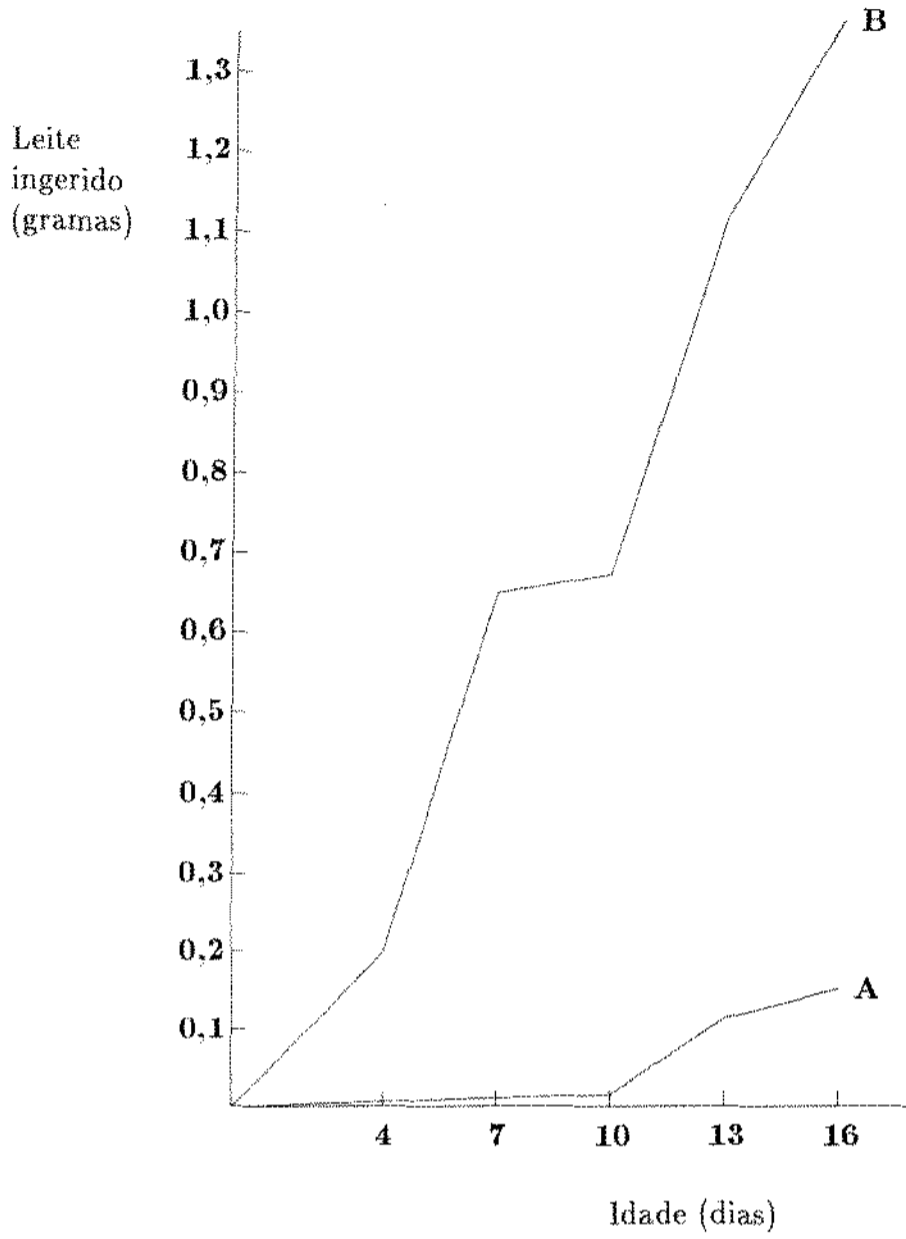
S = Significante

NS = Não Significante

Nível de Significância = 5%

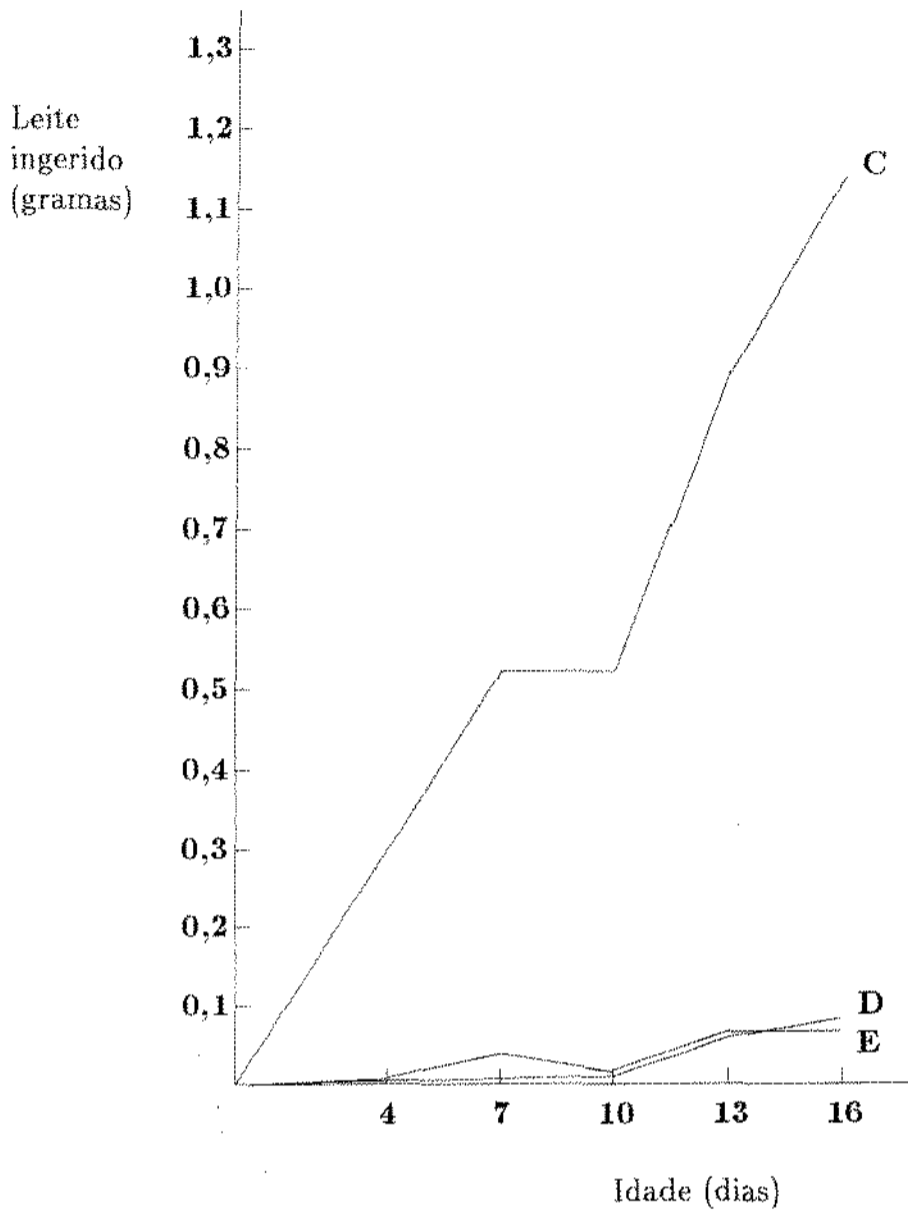
Valores resultantes da comparação de b
nas diferentes condições experimentais estudadas.

Gráfico I



Comparação da ingestão láctea nos animais dos subgrupos **A** e **B**

Gráfico II



Comparação da ingestão láctea nos animais dos subgrupos C, D e E

6 Discussão

A ingestão láctea de ratos sialoadenectomizados foi estudada por PLAGGE (1938) e por EPSTEIN e cols. (1970), pela observação do conteúdo estomacal dos animais operados e controles, através da parede abdominal, baseando-se no fato de que o leite recém ingerido pode ser visto por transparência, como uma nítida faixa branca sob a parede abdominal.

VILARINO (1976) observou que ratos sialoadenectomizados, ao redor do 14º dia de vida apresentavam a referida faixa branca abdominal. Porém, ao proceder a retirada dos estômagos, notou que além de pequena quantidade de leite, o animal também havia ingerido alimento sólido.

Além disso, animais submetidos a esse tratamento, independente da idade, apresentavam volume de ar distendendo a parede estomacal, causando a impressão ao observador, que o estômago estaria repleto de leite.

Essas evidências exigiram a eleição de metodologia mais precisa para a quantificação da ingestão láctea.

Pequenas modificações no método de GROSVENOR e TURNER (1957), permitiram comparar as quantidades de leite ingeridas pelos animais sialoadenectomizados e pelos seus controles.

Assim, no presente trabalho empregamos a metodologia de GROSVENOR e TURNER (1957), modificada por DOTTAVIANO (1973), que possibilitou a obtenção de resultados expressos em gramas de leite ingerido, que são mais precisos para mensurar a eficiência da sucção.

Os resultados apresentados na TABELA 1 mostram que a ingestão láctea de ratos jovens sialoadenectomizados é progressiva, em relação à idade cronológica. Quando esses resultados são comparados com os obtidos em ratos, nas mesmas idades e submetidos apenas à cirurgia simulada (TABELA 2) nota-se que esses últimos são significativamente maiores que os dos animais sialoadenectomizados. Esses resultados coincidem com os de PLAGGE (1938) e de EPSTEIN e cols. (1970), que citam o

“desaparecimento” do leite do estômago dos ratos sialoadenectomizados e com os de VILARINO (1976) que quantificou essa diminuição da ingestão láctea dos animais operados.

Esses autores demonstraram a importância da saliva como um selante das rimas orais dos animais junto às tetas maternas, possibilitando a efetividade da sucção.

A ausência desse selamento pode justificar a aerofagia apresentada pelos animais sialoadenectomizados.

Além disso, a falta do referido selamento, dificultando a ingestão láctea, causa, segundo PLAGGE (1938), de forma invariável e em curto espaço de tempo, a morte dos animais sialoadenectomizados.

TEIXEIRA e cols. (1970), estudando a importância das glândulas salivares na sobrevivência de ratos jovens sialoadenectomizados, observaram que a sialoadenectomia realizada até o 13º dia de vida, levava invariavelmente à morte dos animais e que após esta idade, diminuía consideravelmente a taxa de mortalidade.

Segundo EPSTEIN e cols. (1970), a sobrevivência de ratos sialoadenectomizados após o 11º dia de vida se deve tão somente ao início abrupto da secreção salivar das glândulas parótidas, que substituiria então àquela das glândulas submandibulares e sublinguais. Isto pode ser confirmado no presente trabalho por um significativo aumento de 681% na ingestão láctea e entre as idades de 10 e 13 dias de vida, de acordo com os resultados expressos na TABELA 1.

É bem conhecido que as glândulas parótidas têm desenvolvimento mais lento em relação às submandibulares e sublinguais (LAWSON, 1970).

A imaturidade pós-natal das parótidas foi previamente enfatizada por SCHNEYER e SCHNEYER (1971), e SCHNEYER e SHACKLEFORD (1963), ao reportarem que até o 16º dia de vida, muitas de suas células ainda permanecem indiferenciadas.

A saliva das glândulas parótidas, segundo STRICKER (1970), está mais relacionada com a ingestão de alimentos sólidos. Esse autor observou que ratos parotidectomizados consumiam alimentos secos com maior dificuldade do que aqueles cujas submandibulares e sublinguais haviam sido removidas.

Pode-se ainda associar a essas evidências o trabalho de PATTERSON, LLOYD e TITCHEN (1975), com glândulas salivares de ruminantes que semelhantemente aos ratos, apresentam as parótidas imaturas no período pós-natal. Essas glândulas só

entram em atividade a partir do início da ingestão de alimentos sólidos, levando os autores à suposição de que as parótidas, da mesma forma que a porção cranial do estômago, se desenvolveriam graças a estímulos reflexos de origem química e mecânica, que através de vias vagais ativariam sua inervação secretora.

Assim, a secreção parotídea em ratos sialoadenectomizados, pode ser muito importante não tanto para a sucção, mas para a ingestão de novo tipo de alimento, assegurando maior índice de sobrevivência.

Além disso, SHAW e WOOLMAN (1954), observaram que os ratos sialoadenectomizados cresciam menos que os normais e que a sialoadenectomia produz mais cáries dentárias, tanto nos molares da mandíbula quanto nos da maxila, o que demonstra a importância da presença do fluxo salivar.

Segundo VILARINO (1976), não há diferença significativa entre animais submetidos à cirurgia simulada e animais controle, sem nenhum tipo de manipulação, em relação à ingestão láctea. Em vista disso não incluímos nas fases deste trabalho nenhum animal não submetido a qualquer tipo de cirurgia.

Os valores apresentados na TABELA 4 referem-se ao conteúdo de leite ingerido pelos animais sialoadenectomizados e submetidos ao tratamento com vaselina líquida. Esses resultados demonstraram que, segundo as nossas condições experimentais, a aplicação de vaselina líquida na rima oral dos filhotes sialoadenectomizados não restaurou a sucção efetiva, como já havia sido observado por VILARINO (1976).

Na TABELA 5 estão expressos os valores da ingestão láctea dos ratos sialoadenectomizados e submetidos ao tratamento com a saliva artificial.

Pode-se notar que a ingestão láctea desses animais, da mesma forma como ocorreu com os animais tratados com vaselina líquida, está aquém dos valores dos animais submetidos à cirurgia simulada (TABELA 3).

Apesar dos resultados referentes à ingestão láctea dos ratos tratados com saliva artificial (TABELA 5) sejam, em termos numéricos, ligeiramente superiores àqueles dos tratados com vaselina líquida (TABELA 4), pode-se comparar a efetividade da aplicação da saliva artificial à da vaselina líquida em todas as idades, pois a análise das variações dos resultados entre um produto e outro não apresenta significância estatística a nível de 5%.

Assim, é possível que em tratamentos crônicos de animais sialoadenectomizados,

quando um produto substitutivo da saliva deve ser aplicado à rima oral várias vezes ao dia, o uso da saliva artificial ora em estudo poderá ser mais efetivo que o de vaselina líquida.

Podemos afirmar ainda que os nossos resultados em todas as fases e principalmente na comparação dos resultados da TABELA 3 e TABELA 5, corroboram as afirmações de vários autores, de que a ação da saliva artificial é apenas paliativa, não recompõe na totalidade as propriedades perdidas pela destruição ou alteração das glândulas salivares.

WEISS (1986), EPSTEIN (1987) e GREESPAN (1987), ainda reconheceram a gravidade do problema causado pela xerostomia e criticaram a ineficiência das formulações empregadas como substitutos da saliva.

TABAK (1982) evidenciou as propriedades da mucina na proteção oral e VISSINK (1984) preconizou e demonstrou que a saliva artificial com mucina substituindo a carboximetilcelulose parece ser mais eficaz, embora os resultados do seu trabalho tenham sido apenas obtidos através de informações de pacientes com xerostomia que utilizaram vários substitutos da saliva. Essas informações dos pacientes pura e simplesmente, a nosso ver, são subjetivas e podem direcionar inadequadamente os resultados da pesquisa.

FOX, van der VEN e SONIES (1985), analisando esses resultados, recomendaram pesquisas mais abrangentes no campo do tratamento da xerostomia e, PETERSEN (1986), em estudo semelhante confirmou que a mucina deve ser incorporada aos substitutos da saliva, pois é fator de retenção do preparado na cavidade oral.

LEVINE (1987), constatou que o preparado com mucina tinha viscosidade semelhante à da saliva humana, bem como era mais eficaz na lubrificação dos tecidos bucais. Esse mesmo autor propôs ainda que a saliva artificial deve ser sintetizada quase que "artesanalmente" para incluir requisitos funcionais, concomitantes com as necessidades individuais dos pacientes com xerostomia. Para isso, antes de tudo é necessário identificar precisamente a causa da xerostomia e as alterações funcionais e bioquímicas provocadas.

FOX, BUSH e BAUM (1987) recomendam que antes de tentar tratar o sintoma de boca seca todos os outros sinais objetivos devem ser considerados. Afirmam ainda que a severidade da disfunção das glândulas salivares não pode ser avaliada com certeza,

partindo-se de dados subjetivos do paciente. Entretanto como a secura da boca tem implicações negativas sobre o aspecto emocional do indivíduo e na sua qualidade de vida, terapias mais adequadas devem ser buscadas.

Embora vários autores ressaltem as propriedades da mucina e recomendem a sua incorporação na composição dos substitutos da saliva, no presente trabalho empregou-se um preparado com carboximetilcelulose, porque o mesmo vem sendo utilizado em nosso meio, no tratamento da xerostomia pós-radioterapia.

Em trabalhos futuros, pretendemos testar a incorporação da mucina na saliva artificial, na tentativa de restabelecer as funções da saliva, situação esta até agora não efetivamente demonstrada na literatura.

Segundo GLASS e cols. (1984), há mais perguntas do que respostas sobre xerostomia e seu tratamento; apesar de existirem no mercado várias formulações de substitutos de saliva (Quadro I), as pesquisas devem ser encorajadas na busca de um produto ideal - SREEBNY (1989).

QUADRO I

Substitutos de Saliva Disponíveis Comercialmente

Nome	Forma
------	-------

Solução íon-aquosa

Sali-Synt (Remeda Pharmaceuticals, Finland)	Líquido
--	---------

Solução com carboximetilcelulose

Moi-Stir (Kingswood Laboratories)	Spray
Orex (Young Dental)	Spray
Sal-Ese (North Pacific Dental)	Líquida
Saliment (Richmond Pharmaceuticals, Canadá)	Aerosol
Saliv-Aid (Copley)	Líquida
Salivart (West Port Pharmaceuticals)	Aerosol
Saliva Substitute (Roxanne)	Líquida
V.A.Oralube ⁴ (Oral Diseases Research Laboratory)	Líquida
Xero-Lube (Scherer)	Spray

Preparados contendo Mucina

Saliva Orthana (A/S Orthana, Dinamarca)	Spray, Tabletes, Goma
---	-----------------------

Soluções de glicoproteína

Mouth Kote (Parnell Pharmaceuticals)	Líquida
--------------------------------------	---------

Preparados com enzima/polímero de glicerato

Oral Balance (Laclede)	Gel
------------------------	-----

⁴Utilizada no trabalho

7 Resumo

O autor estudou o efeito da aplicação de um substituto de saliva, à base de carboximetilcelulose, encontrado comercialmente, na ingestão láctea de ratos jovens sialoadenectomizados.

Foram comparados os conteúdos gástricos de 120 ratos jovens controle (submetidos à cirurgia simulada) e sialoadenectomizados, sendo 60 submetidos ao tratamento com vaselina líquida e 60 saliva artificial. As técnicas de ablação das glândulas salivares e a aplicação dos preparados, bem como a pesagem do conteúdo gástrico foram descritas.

8 Conclusões

Considerando-se os resultados das experiências realizadas pode-se concluir que:

1. Os ratos sialoadenectomizados ingerem quantidade de leite significativamente menor que os animais submetidos à cirurgia simulada, em todas as idades estudadas.
2. A aplicação de vaselina líquida e a de saliva artificial às rimas orais dos animais sialoadenectomizados não restabelece a efetividade da ingestão láctea.
3. O início da atividade das glândulas parótidas pode ser quantificado pelo aumento abrupto da ingestão láctea, na idade de 13 dias de vida.
4. Face à seriedade do problema, serão importantes futuras pesquisas que busquem um preparado ideal para a substituição da saliva, ausente por xerostomia, provocada pela radioterapia.

9 Referências Bibliográficas

01. AL-TIKRITI, U.; MARTIN, M.V. & BRAMLEX, P.A. — *A pilot study of the clinical effects of irradiation on the oral tissues.* Br. J. Oral. Maxillofac. Surg., 22:77-86, 1984.
02. BLOZIS, G.G. & ROBINSON, J.E. — *Oral tissue changes caused by radiation therapy and their management.* Dent. Clin. North Am.: 643-656, 1968.
03. BRECHAN, H. & BARTELS, H.A. — *Food and water intake and organ and body weight in the sialoadenectomized rat.* J. Dent. Med., 19:111-117, 1964.
04. BROWN, L.R.; DREIZEN, S.; HANDLER, S. & JOHNSTON, D.A. — *Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora.* J. Dent. Res., 54:740-750, 1974.
05. CARL, W.; SCHAAF, N.G. & CHEN, T.Y. — *Oral care of patients irradiated for cancer of the head and neck.* Cancer, 30:448-453, 1972.
06. CHEYNE, D. — *A description of the salivary gland of the rat and a procedure for their extirpation.* J. Dent. Res., 18:457-468, 1939.
07. DELCLOS, L. — *Radiotherapy for the head and neck cancer.* J. Prosthet. Dent., 15:157-167, 1965.
08. DEL REGATO, J.A. — *Dental lesions observed after Roentgen therapy in cancer of the bucal cavity, pharynx and larynx.* Am. J. Roentg., 42:404-410, 1939.
9. DONATSKY, O.; JOHNSEN, T.; HOLMSTRUP, P. & BERTRAM, U. — *Effect of Saliment on parotid salivary gland secretion and on xerostomia caused by Sjögren's syndrome.* Scand. J. Dent. Res., 90:157-162, 1982.

10. DOTTAVIANO, E.J. — *Localização anatômica das aferências responsáveis pelo reflexo ejetolácteo no tronco cerebral da rata*. Campinas, 1973. Tese (Livre Docência), Unicamp.
11. DREIZEN, S.; BROWN, L.R.; HANDLER, S. & LEVY, B.M. — *Radiation induced xerostomia in cancer patients-effect on salivary and serum electrolytes*. Cancer, 38:273-278, 1976.
12. DUXBURY, A.J.; THAKKER, N.S. & WASTELL, D.G. — *A double-blind cross-over trial of a mucin-containing artificial saliva*. Br. Dent. J., 166:115-120, 1989.
13. EDGERTON, M.T. — *The management of soft tissue before, during and after treatment for oral cancer*. A Canc. J. Clin., 19:40-53, 1969.
14. ENGLISH, J.A.; WHEATCROFT, M.G.; LION, H.W.; MILLER, C. — *Long-term observations of radiations changes in salivary glands and the general effects of 1.000 r to 1.750 r of x-ray radiation locally administered to the heads of dogs*. J. Dent. Res., 33:706, 1954.
15. EPSTEIN, A.N.; BLASS, E.M.; BATSHAW, M.L. & PARKS, A.D. — *The vital role of saliva as a mechanical sealant for suckling in the rat*. Physiol. Behav., 5:1395-1398, 1970.
16. EPSTEIN, J.B. & SCHUBERT, N.M. — *Synergistic effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 64:179-182, 1987.
17. FLEMING, T.J. — *Dental care for cancer patients receiving radiotherapy to the head and neck*. The Cancer Bull., 34:63-65, 1982.
18. FLEMING, T.J. — *The dentist's role in the management of patients receiving radiation therapy for head and neck cancer*. J. Houst. Dist. Dent. Soc., :12-14, 1983.

19. FOX, P.C.; van der VEN, P.F. & SONIES, B.C. — *Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance.* J. Am. Dent. Assoc., 110:519-525, 1985.
20. FOX, P.C. — *Systemic therapy of salivary gland hypofunction.* J. Dent. Res., 66(spec.issue):689-692, 1987.
21. FOX, P.C.; BUSCH, K.A. & BAUM, B.J. — *Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance.* J. Am. Dent. Assoc., 115:581-584, 1987.
22. FRANK, R.M.; HERDLY, J. & PHILIPPE, E. — *Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma.* J. Am. Dent. Assoc., 70:868-883, 1965.
23. GLASS, B.J.; VANDIS, M.L.; LANGLAIS, R.P. & MICES, D.A. — *Xerostomia: diagnosis and treatment planning considerations.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 58:248-252, 1984.
24. GREENSPAN, D. & DANIELS, T.E. — *Effectiveness of pilocarpine in post radiation xerostomia.* Cancer., 59:1123-1125, 1987.
25. GROSVENOR, C.B. & TURNER, C.W. — *A method for evaluation of milk "let-down" in lactating rats.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 94:816-817, 1957.
26. JOYSTON-BECHAL, S. & KIDD, E.A.M. — *The effect of three commercially available saliva substitutes on enamel in vitro.* Br. Dent. J., 163: 187-190, 1987.
27. KARLSSON, G. — *The relative change in saliva secretion in relation to the exposed area of the salivary glands after radiotherapy of head and neck region.* Swed. Dent. J., 11:189-194, 1987.
28. KASBOUM, W. J. — *Histopathology of irradiated salivary glands.* J. Dent. Res., 33:658, 1953.

29. KASHIMA, H.K.; KIRKHAM, W.R. & ANDREWS, J.R. — *Postirradiation sialadenitis - a study of the clinical features, histopathologic changes and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands.* Am. J. Roentg., 94:271-291, 1965.
30. KAZANJI, M.N.M. & WATKINSON, A.C. — *Soft lining materials: their absorption of, and solubility in artificial saliva.* Br. Dent. J., :91-94, 1988.
31. KLESTOV, A.C.; WEBB, J.; LATT, D.; SCHILLER, G.; MCNAMARA, K.; YOUNG, M.B., HOBBS, J. & FETHERSTON, J. — *Treatment of xerostomia: A double-blind trial in 108 patients with Sjögren's syndrome.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 51:594-599, 1981.
32. LAWSON, K.A. — *Morphogenesis and functional differentiation of the rat parotid gland "in vivo" and "in vitro"* J. Embryol. Exp. Morph., 24(2):411-424, 1970.
33. LEVINE, M.J.; AGUIRRE, A.; HATTON, M.N. & TABAK, L.A. — *Artificial salivas: Present and future.* J. Dent. Res., 66(spec.issue):693-698, 1987.
34. LISON, L. — *Estatistica aplicada a la Biologia Experimental.* Buenos Aires, Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1976.
35. MANDEL, I.D. — *The functions of saliva.* J. Dent. Res., 66(spec.issue): 623-627, 1987.
36. MANDEL, I.D. — *The role of saliva in maintaining oral homeostasis.* J. Am. Dent. Assoc., 119:298-304, 1989.
37. MATZKER, J. & SCHREIBER, J. — *Synthetischer speichel zur therapie der hyposialien, insbesondere bei der radiogenen sialodentitis.* Z. Laryngol. Rhinol. Otol., 51:422-428, 1972.
38. MIRA, J.C.; WESCOTT, W.B.; STARCKE, E.N. & SHANNON, I.L. — *Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy.* Inter. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 7:535-541, 1981.

39. NAKAMOTO, R.Y. — *Use of a saliva substitute in post radiation xerostomia.* J. Prosthet. Dent., 42:539-542, 1979.
40. NAVAZESH, M. — *Xerostomia in the aged.* Dent. Clin. North Am., 33:75-79, 1989.
41. PATTERSON, J.; LLOYD, L.C.; TITCHEN, D.A. — *Secretory and structural changes in the parotid salivary gland of sheep and lambs after parasympathetic denervation.* Quart. J. Exp. Physiol., 60:223-232, 1975.
42. PETERSEN, J.K. — *Xerostomia.* Scand. J. Rheumatol. suppl., 61:185-189, 1986.
43. PLAGGE, J.C. — *The vital importance of salivary glands to newborn rats.* Am. J. Physiol., 124:612-619, 1938.
44. POLAND, J.M. — *Comparing Moi-Stir to lemon-glycerin swabs.* Am. J. Nurs., 422-424, 1967.
45. PYYKÖNEN, H.; MALMSTRÖM, M.; OIKKARINEN, V.J.; SALMO, M. & VEHKAKAHTI, M. — *Late effects of radiation treatment of tongue and floor of mouth cancer on the jaw.* Int. J. Oral Maxillofac Surg., 15:401-409, 1986.
46. RAHN, A.O. & DRANE, J.B. — *Dental aspects of the problems, care, and treatment of the irradiated oral cancer patient.* J. Am. Dent. Assoc., 74:957-966, 1967.
47. ROBINSON, J.E. — *Dental management of the oral effects of radiotherapy.* J. Prosthet. Dent., 14:582-587, 1964.
48. ROSENTHAL, L.E.; WILKIE, L. M. — *The effects of radiotherapy on oral tissues.* J. Prosthet. Dent., 15:153-1965.
49. RUBIN, L. & DOKU, H.C. — *Therapeutic radiology-the modalities and their effects on oral tissues.* J. Am. Dent. Assoc., 3:104-110, 1972.

50. SAPP, J.P. — *The role of the dentist in the management of patients irradiated for oral cancer.* J. Can. Dent. Assoc., 3:104-110, 1972.
51. SCHNEYER, C.A.; SCHNEYER, L.H. — *Secretion by salivary glands deficient in acini.* Am. J. Physiol., 201:934-942, 1961.
52. SCHNEYER, C.A.; SHACKLEFORD, J.M. — *Accelerated development of salivary glands of early postnatal rats following isoproterenol.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 112:320-324, 1963.
53. SCHUBERT, M.M. & IZUTSU, K.T. — *Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction.* J. Dent. Res., 66(spec.issue):680-668, 1987.
54. SCHWARZ, W.H. — *The Rheology of saliva.* J. Dent. Res., 66(spec.issue):660-664, 1987.
55. 's-GRAVENMADE; ROUKEMA, P.A. & PANDERS A.K. — *The effect of mucin-containing artificial saliva on severe xerostomia.* Inter. J. Oral Surg., 3:435-439, 1974
56. SHAFER, W.G. — *The effect of single and fractionated doses of selectively applied X-ray irradiation on the histologic structure of the major salivary glands on the rat.* J. Dent. Res., 32:797-806, 1953.
57. SHANNON, I.L.; STARCKE, E.N. & WESCOTT, W.B. — *Effect of radiotherapy on whole saliva flow.* J. Dent. Res., 56:693-, 1977-a.
58. SHANNON, I.L.; MCCRARY, B.R. & STARCKE, E.N. — *A saliva substitute for use by xerostomia patients undergoing radiotherapy to the head and neck.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 44:656-661, 1977-b.
59. SHANNON, I.L.; TRODHAL, J.N. & STARCKE, E.N. — *Remineralization of enamel by saliva substitute designed for use by irradiated patients.* Cancer, 41:1746-1750, 1978.

60. SHANNON, I.L. — *Fluoride treatment programs for high caries risk patients.* Clin. Prev. Dent., 4:11-19, 1982.
61. SHAW, J.H. & WOOLMAN, D.H. — *The influence of sialoadenectomy in rats on food and water consumption.* J. Dent. Res., 37:805-810, 1958.
62. SIEGEL, S. — *Non parametric Statistics for the Behavioral Sciences.* London, McGraw-Hill, 1956.
63. SILVERMAN Jr, S. & CHIERICI, G. — *Radiation therapy of oral carcinoma-effects on oral tissues and management of the periodontium.* J. Periodontol., 36:478-484, 1965.
64. SPIELMAN, A.; BEN-ARYEH, H.; GUTMAN, D.; SZARGEL, R. & DEUTSCH, E. — *Xerostomia-Diagnosis and treatment.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 51:144-147, 1981.
65. SREEBNY, L.M. & VALDINI, A. — *Xerostomia-a neglected symptom.* Arch. Int. Med., :1333-1337, 1987.
66. SREEBNY, L.M. — *Recognition and treatment of salivary induced conditions.* Inter. Dent. J., 39:197-204, 1989.
67. STRICKER, E.M. — *Influence of saliva on feeding behavior in the rat.* J. Comp. Physiol. Psychol., 70(1):103-112, 1970.
68. TABAK, L.A.; LEVINE, M.J.; MANDEL, I.D. & ELLISON, S.A. — *Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity.* J. Oral Pathol., :1-17, 1982.
69. TEIXEIRA, D.; PAIVA, C.E.N. & COSTA, D.A.A. — *Glândulas salivares - sua necessidade à sobrevivência de ratos jovens.* Ciência e Cultura (SP), 22:344, 1970 (supl.)
70. TROWBRIDGE, J.E. & CARL, W. — *Oral care of the patient having head and neck irradiation.* Am. J. Nurs., 75:2146-2149, 1975.

71. VERGO, T.J. & KADISH, S.P. — *Dentures as artificial reservoirs in the irradiated edentulous cancer patient with zerostomia-A pilot study.* Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 51:229-233, 1981.
72. VILARINO, J.F. — *Influência das glândulas salivares submandibulares e sublinguais na ingestão láctea, em ratos.* Campinas, 1976. Tese (Mestrado), Unicamp.
73. VISCH, L.L.; s'GRAVENMADE, E.J.; SHAUB, R.M.H.; PUTTEN, W. L.J. & VISSINK, A. — *A double-blind cross-over trial of CMC and mucin-containing saliva substitute.* Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 15:395-400, 1986.
74. VISSINK, A.; DEJONG, H.P.; BUSSCHER, H.J.; ARENDS, J. & s'GRAVENMADE, E.J. — *Wetting properties of human saliva and saliva substitutes.* J. Dent. Res., 65:1121-1124, 1986.
75. VISSINK, A.; s'GRAVENMADE, E.J.; GELHARD, T.B.F.M.; PANDERS, A.K. & FRANKEN, M.H. — *Rehardening properties of mucin or CMC containing saliva substitutes on softened human enamel.* Caries Res., :212-218, 1985.
76. VISSINK, A.; s'GRAVENMADE, E.J.; PANDERS, A.K.; OLT Hof, A.; VERMEY, A.; HUISMAN, M.C. & VISCH, L.L. — *Artificial saliva reservoirs.* J. Prosthet. Dent., 22:710-715, 1984-a.
77. VISSINK, S.; WATERMAN, A.; s'GRAVENMADE, E.J. PANDERS, A.K. & VERMEY, A. — *Rheological properties of saliva substitute containing mucin, carboximetilcelulose or polyethileno oxide.* J. Oral Pathol., :22-28, 1984-b.
78. WEERKAMP, A.H.; WAGNER, K.; VISSINK, A. & s'GRAVENMADE, E.J. — *Effect of the application of a mucin-based saliva substitute on the oral microflora of zerostomic patients.* J. Oral Pathol., 16:474-478, 1987.
79. WEISS, W.W. — *Use of a eletronic stimulator for the treatment of dry mouth.* Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 44:845-850, 1986.

80. WIESENFELD, D.; STEWART, A.M. & MASON, D.K. — *A critical assesment of oral lubricants in patients with xerostomia.* Br. Dent. J., 155:155-157, S1983.
81. — *Xerostomia(Editorial).* LANCET, :884, 1989.