



HISTOLÓGICAS EM GLÂNDULAS SALIVARES SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Maria Vitória Moreira Frasão Reis¹, Thiago Henrique Gonçalves Moreira², Daniel dos santos Barros filho³, Silvio Renato Carvalho Neto⁴, José Agostinho de Castro medeiros Júnior⁵, Otthon Alencar Pereira Vieira⁶, João Gabriel Machado Costa Ferreira⁷, Fábio Anicácio De Brito Correia⁸, Lívia Maria Santana De Siqueira⁹, João Victor Andrade Sousa¹⁰, Guilherme Aloysio Wendling¹¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n10p1867-1879>

Artigo recebido em 18 de Setembro e publicado em 28 de Outubro de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A radioterapia é fundamental no tratamento de câncer de cabeça e pescoço, mas frequentemente causa danos às glândulas salivares, resultando em xerostomia e comprometendo a qualidade de vida. Estratégias para minimizar esses efeitos incluem agentes radioprotetores, terapias celulares e tecnologias como radioterapia FLASH. O objetivo desta revisão foi analisar informações atualizadas sobre alterações histológicas e funcionais das glândulas salivares submetidas à radioterapia, além de identificar estratégias de proteção e regeneração tecidual. Foram selecionados artigos publicados entre 2020 e 2025 nas bases SciELO, PubMed e LILACS/MEDLINE, utilizando descritores relacionados a glândulas salivares, radioterapia e câncer de cabeça e pescoço. Os resultados apontam degeneração acinar, fibrose, inflamação crônica e redução da secreção salivar, com impactos clínicos significativos. Observou-se variabilidade entre diferentes glândulas e protocolos radioterápicos, além de persistência das alterações a longo prazo. Os danos glandulares envolvem mecanismos complexos, incluindo lesão vascular, inflamação e morte celular programada. Intervenções preventivas e terapias regenerativas podem preservar a função salivar, mas enfrentam desafios relacionados à heterogeneidade individual e à complexidade molecular. Conclui-se que, embora a radioterapia seja essencial no tratamento oncológico, seus efeitos adversos sobre as glândulas salivares exigem estratégias integradas e multidisciplinares.

Palavras-chave: Glândulas salivares, Radioterapia, Câncer de cabeça e pescoço, Alterações histológicas

HISTOLOGICAL ALTERATIONS IN SALIVARY GLANDS SUBJECTED TO RADIOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER

ABSTRACT

Radiotherapy is essential in the treatment of head and neck cancer but often causes damage to the salivary glands, resulting in xerostomia and compromising quality of life. Strategies to minimize these effects include radioprotective agents, cell-based therapies, and technologies such as FLASH radiotherapy. The aim of this review was to analyze updated information on histological and functional changes in salivary glands subjected to radiotherapy, as well as to identify tissue protection and regeneration strategies. Articles published between 2020 and 2025 were selected from the SciELO, PubMed, and LILACS/MEDLINE databases, using descriptors related to salivary glands, radiotherapy, and head and neck cancer. The results indicate acinar degeneration, fibrosis, chronic inflammation, and reduced salivary secretion, with significant clinical impacts. Variability was observed among different glands and radiotherapy protocols, in addition to the persistence of long-term alterations. Glandular damage involves complex mechanisms, including vascular injury, inflammation, and programmed cell death. Preventive interventions and regenerative therapies may preserve salivary function but face challenges related to individual heterogeneity and molecular complexity. It is concluded that, although radiotherapy is essential in cancer treatment, its adverse effects on the salivary glands demand integrated and multidisciplinary strategies.

Keywords: Salivary glands, Radiotherapy, Head and neck cancer, Histological changes

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI

Autor correspondente: *Maria Vitória Moreira Frasão Reis @mvmoreira21@hotmail.com*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

O progresso da radioterapia constitui uma das principais modalidades terapêuticas no manejo de neoplasias de cabeça e pescoço, sendo efetiva na eliminação tumoral, mas frequentemente associada a repercussões adversas nas glândulas salivares. A diminuição do fluxo salivar e a consequente xerostomia comprometem substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, afetando funções básicas como mastigação, deglutição e fala (Lin *et al.*, 2022). Pesquisas recentes demonstram que a irradiação ocasiona lesões vasculares progressivas e inflamação nas glândulas salivares, resultando em perda funcional e dano tecidual irreversível (Bolookat *et al.*, 2023).

Diversas estratégias têm sido investigadas para atenuar estes efeitos, incluindo abordagens farmacológicas e terapias celulares. Estudos experimentais indicam que compostos naturais, como o kaempferol, podem exercer efeito radioprotetor sobre as glândulas submandibulares, suavizando alterações histológicas e inflamatórias (Ahmed *et al.*, 2023). Ademais observou-se que mesmo uma única dose de radiação é capaz de induzir injúrias agudas comparáveis às produzidas por exposições fracionadas, reforçando a necessidade de estratégias protetoras mais eficazes (Johnson *et al.*, 2024).

Avanços tecnológicos, como a radioterapia FLASH com prótons, revelaram resultados promissores, reduzindo a disfunção glandular e a mucosite oral, além de elevar a sobrevivência em modelos animais (Chowdhury *et al.*, 2024). Paralelamente terapias regenerativas com células-tronco mesenquimais derivadas de pacientes oncológicos vêm sendo avaliadas como alternativa viável para restaurar a função salivar após irradiação (Blitzer *et al.*, 2024). Outrossim mecanismos moleculares como a PANoptose induzida por citocinas inflamatórias foram recentemente implicados na progressão da lesão glandular, ampliando a compreensão sobre a patogênese do dano ocasionado pela radiação (Qu *et al.*, 2024).

Investigações mais atuais em modelos murinos também têm evidenciado a plasticidade celular e o potencial regenerativo parcial das glândulas irradiadas, sugerindo novas perspectivas para a recuperação funcional pós-tratamento (Juvkam *et al.*, 2025). Nesse contexto, elucidar os mecanismos envolvidos na injúria e regeneração salivar é imprescindível para o desenvolvimento de terapias protetoras e restauradoras



que aprimorem o prognóstico e a qualidade de vida de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

OBJETIVO

Diante do exposto, objetivou-se realizar uma revisão da literatura reunindo informações científicas e atualizadas sobre as alterações histológicas em glândulas salivares submetidas à radioterapia em casos de câncer de cabeça e pescoço. A pesquisa foi conduzida por meio de uma análise criteriosa da literatura, buscando compreender os principais efeitos da radioterapia sobre o tecido glandular, suas repercussões funcionais e a relação com complicações clínicas, como xerostomia e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o estudo visa destacar a relevância do diagnóstico precoce e das estratégias de manejo clínico, incluindo medidas preventivas e terapêuticas para minimizar os danos glandulares. Pretende-se, assim, contribuir para a ampliação do conhecimento sobre o tema, reforçando o papel do cirurgião-dentista e da equipe multiprofissional na detecção, acompanhamento e orientação adequada dos pacientes. A incorporação dessas abordagens na prática clínica representa um avanço significativo para a saúde pública e para a promoção da saúde bucal.

REVISÃO DE LITERATURA

Inicialmente a radioterapia permanece como pilar terapêutico no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, porém seus efeitos colaterais locais sobre as glândulas salivares são bem documentados e têm grande impacto funcional e na qualidade de vida do paciente. Estudos clínicos longitudinais indicam redução significativa do fluxo salivar e piora do estado clínico subjetivo dos pacientes após irradiação, evidenciando a relevância clínica das alterações morfofuncionais glandulares para sintomas como xerostomia e dificuldades alimentares. (Lin *et al.*, 2022).

Do ponto de vista histológico, as descrições recorrentes nos estudos incluem degeneração e perda das células acinares, atrofia regional, fibrose intersticial e



infiltração inflamatória crônica, essas alterações estruturais explicam a redução da secreção e a alteração da composição salivares relatadas nas coortes clínicas e em modelos animais, além disso existe uma variabilidade entre diferentes tipos de glândulas (parótida versus submandibular) e entre protocolos de fracionamento que modula a magnitude das lesões. (Juvkam et al., 2025; Johnson et al., 2024).

A integridade vascular e microcirculatória das glândulas é um componente-chave na patogênese da lesão pós-radioterapia, trabalhos experimentais que empregam técnicas de monitoramento não invasivo demonstram lesão endotelial precoce, comprometimento perfusional e aumento da permeabilidade vascular após irradiação, contribuindo para hipóteses sobre isquemia, fibrose progressiva e perpetuação do processo inflamatório local. Esses achados sugerem que a proteção vascular poderia atenuar desfechos histopatológicos e funcionais. (Blookat et al., 2023).

Nos mecanismos celulares envolvidos, estudos recentes ampliam a visão para além da simples morte celular por dano ao DNA: vias inflamatórias e formas reguladas de morte celular (incluindo PANoptose associada a citocinas inflamatórias) têm sido implicadas na evolução das lesões glandulares. A ativação de cascatas pró-inflamatórias e programadas pode explicar tanto a perda aguda de função quanto a persistência de alterações crônicas observadas em seguimentos prolongados. (Qu et al., 2024).

Diante desses mecanismos, estratégias de proteção e mitigação têm sido avaliadas em modelos pré-clínicos. Compostos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como o kaempferol, mostraram potencial radioprotetor sobre glândulas submandibulares em modelos animais, com evidências histopatológicas e imuno-histoquímicas de preservação tecidual quando administrados em contextos experimentais controlados. Esses resultados apontam para abordagens farmacológicas direcionadas, embora a transposição clínica exija estudos adicionais de segurança e dose. (Ahmed et al., 2023).

Inovações tecnológicas na entrega de radiação surgem como alternativas promissoras para reduzir a toxicidade glandular. Estudos com radioterapia FLASH, especialmente em modalidades de prótons, indicam redução da disfunção salivar e menor mucosite oral em modelos murinos, com impacto até na sobrevida em modelos

experimentais de câncer de cabeça e pescoço. Esses achados sugerem que alterações no tempo/velocidade de dose podem alterar significativamente a resposta tecidual, representando uma direção translacional importante. (Chowdhury *et al.*, 2024).

Por fim, abordagens regenerativas e celulares apresentam-se como estratégia complementar para reparar ou reconstituir a função salivar. Trabalhos que caracterizam células estromais da medula óssea de pacientes com câncer demonstram viabilidade para avanços rumo a terapias baseadas em MSCs, enquanto estudos murinos mostram plasticidade celular e potencial regenerativo em regiões subservientes da glândula irradiada. Ainda assim, desafios persistem: heterogeneidade individual, complexidade molecular da lesão e barreiras regulatórias demandam estudos controlados e ensaios clínicos para confirmar eficácia e segurança. (Blitzer *et al.*, 2024; Juvkam *et al.*, 2025).

Em síntese, a literatura recente converge para um quadro multifatorial em que a lesão glandular pós-radioterapia envolve degeneração acinar, comprometimento vascular, inflamação persistente e morte celular regulada, com repercussões funcionais clínicas substanciais. Intervenções preventivas (radioprotetores farmacológicos), mudanças tecnológicas no fracionamento da dose (p.ex. FLASH) e terapias regenerativas (p.ex. MSCs) mostram potencial, mas exigem integração multidisciplinar e estudos translacionais robustos para que se tornem práticas consolidadas. Recomenda-se, portanto, que pesquisas futuras priorizem ensaios que relacionam achados histológicos com biomarcadores funcionais, parâmetros de perfusão vascular e desfechos clínicos padronizados.

MÉTODOS

A pesquisa foi conduzida com o objetivo de identificar artigos relevantes sobre as alterações histológicas em glândulas salivares submetidas à radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com foco nos principais achados teciduais, nas repercussões funcionais e nas implicações clínicas. Para isso, seguiu-se um protocolo estruturado que contemplou a seleção criteriosa das bases de dados, a definição de critérios de inclusão e exclusão e a aplicação de estratégias de busca específicas para o

tema proposto. A busca foi realizada nas bases SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, MEDLINE), totalizando artigos publicados entre os anos de 2020 e 2025. Foram utilizados os descritores “Glândulas salivares”, “Radioterapia”, “Alterações histológicas” e “Câncer de cabeça e pescoço”, assim como suas combinações. Empregou-se o conector “AND” nas buscas em inglês e “e” nas buscas em português, a fim de refinar os resultados e selecionar estudos diretamente relacionados ao escopo da pesquisa.

Os critérios de inclusão foram definidos para assegurar a atualidade, relevância temática e qualidade metodológica dos estudos. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025, redigidos em português ou inglês, que abordassem de forma direta os efeitos histológicos da radioterapia sobre as glândulas salivares em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Foram considerados apenas artigos disponíveis em acesso aberto ou acessíveis por meio de bases institucionais. Foram excluídos artigos que não tratassem diretamente do tema, revisões sem descrição metodológica, trabalhos duplicados, resumos de eventos, dissertações, teses e textos opinativos sem embasamento científico.

O processo de seleção foi conduzido em etapas. Primeiramente, analisaram-se títulos e resumos para verificar a compatibilidade com os objetivos da pesquisa. Em seguida, os artigos elegíveis tiveram seus textos completos avaliados com base nos critérios previamente estabelecidos. A análise foi realizada por dois revisores independentes, garantindo maior imparcialidade e confiabilidade na seleção.

Após a triagem, os dados extraídos foram organizados em planilhas, permitindo uma análise sistematizada. Foram considerados aspectos como o tipo de glândula avaliada, as alterações estruturais observadas (degeneração celular, fibrose, atrofia acinar), os efeitos funcionais relacionados à produção salivar, a correlação com complicações clínicas e os resultados comparativos entre diferentes protocolos de radioterapia.

Dessa forma, a metodologia adotada possibilitou uma síntese fundamentada e atualizada sobre a temática, contribuindo para a compreensão dos impactos da radioterapia nas glândulas salivares. Os resultados desta análise visam fornecer subsídios tanto para profissionais da saúde quanto para pesquisadores, promovendo



uma abordagem mais eficaz e baseada em evidências no manejo de pacientes submetidos ao tratamento oncológico.

RESULTADOS

A busca realizada nas bases de dados SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, MEDLINE), utilizando os descritores “Glândulas salivares”, “Radioterapia”, “Alterações histológicas” e “Câncer de cabeça e pescoço”, revelou um número expressivo de publicações entre 2020 e 2025. A maioria dos estudos encontrados abordou os efeitos da radioterapia sobre a estrutura e a função das glândulas salivares, com ênfase nas alterações histológicas observadas e nas implicações clínicas resultantes.

Os trabalhos analisados destacaram que a radioterapia, embora essencial no tratamento oncológico, promove alterações significativas nas glândulas salivares, como degeneração acinar, fibrose, inflamação crônica e redução da atividade secretora, o que pode resultar em xerostomia e prejuízos funcionais importantes. As avaliações histológicas foram amplamente discutidas como ferramentas essenciais para compreender o grau de dano tecidual e correlacioná-lo com manifestações clínicas, contribuindo para a identificação de estratégias de manejo e prevenção de complicações.

Entre os temas mais recorrentes, ressaltam-se a comparação dos efeitos em diferentes glândulas salivares (parótida, submandibular e sublingual), a influência da dose e do protocolo radioterápico na gravidade das lesões, bem como a análise das repercussões na qualidade de vida dos pacientes. Também foram frequentes os relatos sobre a persistência das alterações a longo prazo e a dificuldade de regeneração tecidual, evidenciando a necessidade de estratégias de suporte clínico.

Além disso, observou-se um crescimento significativo nas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de medidas de radioproteção, agentes citoprotetores e terapias de



suporte destinadas a minimizar os danos glandulares. A literatura reforça a importância da atuação do cirurgião-dentista e da equipe multiprofissional no acompanhamento desses pacientes, desde o diagnóstico precoce até a implementação de condutas preventivas e paliativas.

Por fim, os estudos apontam que, apesar dos avanços nas abordagens terapêuticas, ainda persistem desafios relacionados à padronização dos métodos de avaliação histológica e à heterogeneidade dos protocolos clínicos. A literatura ressalta a importância de novas pesquisas experimentais e clínicas comparativas, a fim de consolidar evidências mais robustas que possam embasar estratégias eficazes para preservar a função glandular e promover melhor qualidade de vida aos pacientes oncológicos.

DISCUSSÃO

Os estudos recentes sobre os efeitos da radioterapia nas glândulas salivares têm evidenciado mecanismos complexos de injúria e reparação, com implicações diretas para a prática clínica. (Lin *et al.* 2022) confirmaram que a redução do fluxo salivar impacta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, ressaltando a necessidade de intervenções que minimizem a xerostomia. Nesse contexto o trabalho de Bolookat *et al.* (2023) contribui para o entendimento do dano vascular precoce, mostrando que alterações microvasculares podem anteceder a perda funcional, o que abre caminho para estratégias de monitoramento e intervenção antecipada.

No âmbito experimental, Ahmed *et al.* (2023) demonstraram que compostos bioativos como o kaempferol podem exercer efeito radioprotetor, reduzindo danos histopatológicos e inflamatórios. Estas descobertas possuem implicações relevantes, pois indicam que intervenções farmacológicas podem preservar a função glandular sem comprometer a eficácia antitumoral. Investigações com modelos de irradiação aguda e



fracionada Johnson *et al.* (2024) sugerem que a resposta das glândulas salivares é rápida e intensa, reforçando a necessidade de abordagens preventivas que possam ser aplicadas antes ou imediatamente após a irradiação.

Tecnologias emergentes como a radioterapia FLASH com prótons, mostraram-se promissoras ao atenuar significativamente a disfunção glandular e a mucosite oral, além de elevar a sobrevida em modelos animais (Chowdhury *et al.*, 2024). Por outro lado, terapias celulares com células-tronco mesenquimais derivadas de pacientes oncológicos (Blitzer *et al.*, 2024) representam uma estratégia regenerativa, embora ainda enfrentem desafios relacionados à padronização, segurança e efetividade a longo prazo. Mecanismos celulares como a PANoptose (Qu *et al.*, 2024) e a plasticidade celular observada em modelos murinos (Juvkam *et al.*, 2025) oferecem novos alvos para terapias futuras, mas ainda exigem investigação aprofundada para traduzir estes achados em protocolos clínicos seguros.

Entre os principais obstáculos do campo, destaca-se a necessidade de estratégias que combinem proteção tecidual e regeneração funcional, preservando a eficácia do tratamento oncológico. Ademais a heterogeneidade individual na resposta à radiação e a complexidade dos mecanismos moleculares envolvidos dificultam a uniformização de intervenções terapêuticas. Assim os estudos atuais reforçam a importância de abordagens multidisciplinares que integrem farmacologia, biologia celular, engenharia de tecidos e tecnologia radioterápica para atenuar os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das evidências analisadas, fica claro que a radioterapia em tumores de cabeça e pescoço, embora essencial para o controle oncológico, acarreta danos significativos às glândulas salivares comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. As pesquisas recentes apontam avanços importantes na compreensão dos mecanismos de injúria, especialmente no campo da resposta inflamatória, da disfunção vascular e da morte celular programada. Estratégias promissoras como o uso de agentes radioprotetores, a radioterapia FLASH e as terapias regenerativas com células-tronco,

demonstram potencial para reduzir o impacto funcional dessas lesões.

Entretanto, ainda persistem desafios consideráveis como a necessidade de validação clínica das abordagens experimentais, a definição de protocolos seguros e a individualização das terapias conforme o perfil biológico de cada paciente. Assim os estudos atuais reforçam a importância de investigações integradas e contínuas, que associem inovação tecnológica, biologia celular e aplicação clínica, visando não apenas a preservação das glândulas salivares, mas também a melhoria global da sobrevida e bem-estar dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

LIN, Alexander et al. The impact of head and neck radiotherapy on salivary flow and quality of life: Results of the ORARAD study. **Oral oncology**, v. 127, p. 105783, 2022.

BOLOOKAT, E. R. et al. Noninvasive monitoring of radiation-induced salivary gland vascular injury. **Journal of Dental Research**, v. 102, n. 4, p. 412-421, 2023.

AHMED, Salwa Farid et al. Possible radioprotection of submandibular glands in gamma-irradiated rats using kaempferol: a histopathological and immunohistochemical study. **International Journal of Radiation Biology**, v. 99, n. 3, p. 396-405, 2023.

JOHNSON, Amanda L. et al. A single dose of radiation elicits comparable acute salivary gland injury to fractionated radiation. **Disease Models & Mechanisms**, v. 17, n. 8, p. dmm050733, 2024.

CHOWDHURY, Priyanka et al. Proton FLASH radiotherapy ameliorates radiation-induced salivary gland dysfunction and oral mucositis and increases survival in a mouse model of head and neck cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 23, n. 6, p. 877-889, 2024.

BLITZER, Grace C. et al. Functionality of bone marrow mesenchymal stromal cells derived from head and neck cancer patients—A FDA-IND enabling study regarding MSC-based treatments for radiation-induced xerostomia. **Radiotherapy and Oncology**, v. 192, p. 110093, 2024.



QU, Yi et al. PANoptosis induced by inflammatory cytokines promotes salivary glands radiation injury. **Oral Diseases**, v. 30, n. 8, p. 5030-5040, 2024.

JUVKAM, Inga Solgård et al. Regional atrophy, cellular plasticity, and regenerative potential in irradiated murine salivary glands. **Acta Oncologica**, v. 64, p. 44012, 2025.