

Fernanda Castelo Branco Santos Bettero

**Tratamento tópico para xerostomia pós-
radioterapia para câncer de cabeça e pescoço –
Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Uberlândia,
como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Odontologia
na área de Clínica Odontológica
Integrada.

Uberlândia, 2016

Fernanda Castelo Branco Santos Bettero

**Tratamento tópico para xerostomia pós-
radioterapia para câncer de cabeça e pescoço –
Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia na área de Clínica Odontológica Integrada.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Veridiana Resende Novais Simamoto

Co-Orientador: Prof^a. Dr^a. Marina Guimarães Roscoe

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Veridiana Resende Novais Simamoto

Prof^o. Dr^o. Carlos José Soares

Prof^o. Dr^o. Lucas Zago Naves

Uberlândia, 2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

B565t Bettero, Fernanda Castelo Branco Santos, 1981-
2016 Tratamento tópico para xerostomia pós-radioterapia para câncer de
 cabeça e pescoço – Revisão Sistemática / Fernanda Castelo Branco
 Santos Bettero. - 2016.
 55 p. : il.

 Orientadora: Veridiana Resende Novais Simamoto.
 Coorientadora: Marina Guimarães Roscoe.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
 Inclui bibliografia.

 1. Odontologia - Teses. 2. Radioterapia - Teses. 3. Saliva - Teses. 4.
 Xerostomia - Teses. I. Simamoto, Veridiana Resende Novais. II. Roscoe,
 Marina Guimarães. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa
 de Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.

CDU: 616.314

DEDICATÓRIA

A Deus e à minha família,
*gostaria de dedicar e reconhecer à vocês a realização deste sonho.
Minha imensa gratidão e sempre amor.*

Deus, obrigada por guiar meus caminhos...

Pai e mãe, meus maiores exemplos de honestidade, perseverança e fé.
Pai, meu grande incentivador; mãe, meu grande exemplo de determinação!
Amo imensamente vocês!

Esposo Paulo, companheiro para a vida inteira que não mede esforços para
me ver feliz! Esteve ao meu lado em todos os momentos desta conquista!
Amor da minha vida!!

Meus amados filhos Paulo Antonio e Guilherme, vocês me incentivaram a
vencer com cada sorriso, cada olhar, cada abraço... Agradeço e louvo a Deus
todos os dias por tê-los como filhos...
Mamãe ama imensamente vocês!

Minhas irmãs, cunhados e sobrinhos que sempre acreditaram em meus
sonhos e vibraram com cada conquista!
Amo muito vocês!

Tio Paulo, tia Marisa e Mana, cuidaram dos meus filhos diversas vezes, de
forma espetacular, para que eu cumprisse tudo que o mestrado exigiu.
Obrigada por tudo!
Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À Prof.^aDr^a. Veridiana Resende Novais Simamoto.

Veri, obrigada por acreditar em meu trabalho, na minha capacidade e não me deixar desistir. Hoje tenho a certeza que o Guilherme veio para me deixar mais forte e você foi fundamental para a conquista desse grande sonho!
Minha grande gratidão e carinho por você e família!

Renata Borges.

Rezinha, você é a grande amiga que o mestrado me deu... Segurou na minha mão durante esses dois anos e caminhou ao meu lado!
Vamos juntas, foi apenas o começo!
Adoro você!

Família IZNA.

Meus grandes mestres e incentivadores. Essa conquista é fruto da ideologia da nossa equipe – dedicar-se para oferecer o melhor para os nossos pacientes.
Obrigada por todos os conselhos e tanto carinho.
Minha admiração, carinho e respeito.

À Prof.^aDr^a. Marina Guimarães Roscoe.

Obrigada por aceitar nosso convite para participar desta revisão sistemática.
Em cada passo deste trabalho, nos orientou de forma cuidadosa e paciente.
Muito obrigada!

À Prof Cristianne Pacheco e Daniela Navarro.

Cris e Dani, vocês sempre foram maravilhosas! me apoiaram desde o início do mestrado e compartilharam das dificuldades e anseios que tive. Agradeço imensamente a amizade e carinho.
Adoro vocês!

Camila Lopes.

Ca, foram muitos desafios... Obrigada pela amizade e companheirismo!

À todos os amigos da turma de Mestrado 2015.

Queridos amigos, vocês acompanharam a gravidez do Guilherme me enchendo de carinho. Agradeço a cada um por tudo!

Adoro todos vocês!

À Universidade Federal de Uberlândia e Faculdade de Odontologia – FOUFU, obrigada pela oportunidade de cursar o mestrado.

Aos professores do programa de pós graduação da Faculdade de Odontologia UFU, obrigada por todos os ensinamentos.

Aos **Prof. Luis Raposo e Prof. Robinson Sabino e Prof Letícia Davi**, muito obrigada pelas considerações na qualificação. Obrigada pelo aprendizado!

SUMÁRIO

RESUMO -----	7
ABSTRACT-----	8
1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO-----	9
2. PROPOSIÇÃO-----	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS-----	17
4. RESULTADOS-----	24
5. DISCUSSÃO-----	38
6. CONCLUSÕES-----	46
REFERÊNCIAS-----	48
RELEASE PARA IMPRENSA-----	54

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi comparar a efetividade de tratamentos tópicos para minimizar a xerostomia pós-radioterapia, por meio de revisão sistemática da literatura. Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Cochrane (CENTRAL) e LILACS sem restrição de data ou idioma de publicação. Os termos utilizados para a busca foram radioterapia, xerostomia e saliva. Dois revisores independentes avaliaram títulos e resumos dos artigos selecionados, realizaram a extração de dados e a avaliação do risco de viés. A pesquisa inicial identificou 429 artigos. Deste total, 117 trabalhos foram selecionados para a leitura completa dos textos, dos quais 18 foram incluídos na síntese qualitativa. Dos dezoito artigos incluídos, sete foram classificados como estudos clínicos não controlados, um artigo como estudo clínico controlado e dez estudos como ensaios clínicos randomizados. A avaliação da qualidade dos estudos classificou dez estudos com alto risco de viés, quatro como moderado e quatro apresentaram baixo risco de viés. Todas as intervenções foram consideradas efetivas no tratamento da xerostomia (mucina, polissacarídeos, aloe vera, óleo de colza, óleo de linhaça, carboximetilcelulose, óxido de polietileno, pilocarpina e sistemas de cuidados de xerostomia - gel, pasta e anti-séptico bucal). A meta-análise não pôde ser realizada devido à heterogeneidade entre os tipos de estudo e as intervenções. Concluiu-se com esta revisão sistemática que um protocolo único e geral para o tratamento tópico de xerostomia pós-radioterapia não existe e que visitas de acompanhamento devem ser realizadas para validar o plano de tratamento que deverá ser individualizado.

Palavras-chave: Radioterapia. Revisão sistemática. Saliva. TratamentoTópico. Xerostomia.

ABSTRACT

The purpose of this systematic review was to compare the effectiveness of topical treatments to minimize post-radiotherapy xerostomia. PubMed, Cochrane Library (CENTRAL) and LILACS databases were searched without restriction on date or language until the 6th August, 2015. Key-words used for searching were radiotherapy, xerostomia and saliva. Two independent reviewers screened titles and abstracts, carried out data extraction and assessed risk of bias. The first search identified 429 articles. From these, 117 studies were selected for full-text reading, from which 18 were included in the qualitative synthesis. From the eighteen articles included, seven were non-controlled clinical trial, one article was controlled clinical trial and ten studies were randomized clinical trials (three clinical trials were placebo controlled and seven were crossover). By the assessment of the quality of the studies included, ten showed high risk of bias, four showed moderate risk of bias and four presented low risk of bias. All interventions were considered effective in treating xerostomia (mucin, polysaccharides, aloe vera, rape oil, linseed oil, carboxymethylcellulose, polyethylene oxide, pilocarpine and systems of care for xerostomia - gel, paste and mouthwash). Meta-analysis could not be performed due to heterogeneity between the studies and interventions.

This systematic review showed that a single and general protocol for topical treatment of xerostomia post-radiotherapy does not exist and that follow-up visits should be performed to validate the individualized treatment plan.

Keywords: Radiotherapy. Saliva. Systematic review. Topical treatment. Xerostomia .

INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

A estimativa de novos casos de câncer de cabeça e pescoço no Brasil para o ano de 2016 é de 15.490, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2015). A maioria dos cânceres de cabeça e pescoço surge das células de revestimento epitelial – carcinoma de células escamosas (carcinoma espinocelular) (Dirix&Nuyts, 2010). Os pacientes com câncer na região da cabeça e pescoço podem ser tratados por radiação, cirurgia, quimioterapia ou pela combinação destes métodos (Dirix et AL., 2006).O tratamento radioterápico pode acarretar danos aos tecidos saudáveis da área irradiada (Meraw&Reeve, 1998) que são particularmente evidentes nas regiões de cabeça e pescoço, as quais contém variedade de estruturas radiosensíveis (Kielbassa et al., 2006).

A radioterapia é realizada utilizando radiação ionizante que carrega energia e ao interagir os tecidos dá origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos, caracterizando pela hidrólise da água e ruptura das cadeias de DNA, por exemplo. Estes efeitos químicos geram um processo inflamatório e consequente morte das células neoplásicas (INCA, 2015). Para que ocorra o menor dano possível às células normais circunvizinhas e estas consigam regenerar-se, a tolerância dos tecidos normais deve ser respeitada e, para isso, a dose total de radiação a ser administrada é habitualmente fracionada em doses diárias iguais, quando se usa a terapia externa (Pro-Onco, 1993).

Os efeitos colaterais mais comuns da radioterapia na região de cabeça e pescoço são hipossalivação (diminuição do fluxo salivar) e xerostomia (sensação subjetiva de boca seca).Isso acontece devido ao envolvimento das glândulas salivares no campo de radiação, dependendo da localização do tumor(Pedersen et al., 2002; Caccelli&Raport, 2008). As glândulas salivares são classificadas em mucosas, serosas ou mista. A parótida é uma glândula salivar serosa e secreta proteína (amilase – responsável pela digestão inicial dos carboidratos); a submandibular é uma glândula mista, responsável pela secreção de mucina e proteínas; a sublingual é uma glândula mucosa e secreta

apenas mucina, assim como as glândulas salivares menores (Pedrazas et al., 2007).

A saliva é composta por componentes inorgânicos (como, por exemplo, cálcio, fósforo e magnésio) e orgânicos (como, por exemplo, imunoglobulinas e lisozima) (Pedersen et al., 2002). A formação da saliva pelas glândulas salivares maiores e menores passa por dois estágios. O primeiro estágio ocorre nas células acinares e forma secreção primária isotônica em relação ao plasma que, posteriormente, quando atravessa os ductos estriados é modificada em saliva hipotônica que é desembocada na cavidade bucal (Thaysen et al., 1954). O sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático inervam as glândulas salivares, sendo que o estímulo parassimpático gera volume de saliva e o estímulo simpático fornece saliva rica em proteínas e mais espessa, no entanto com volume menor do que o estímulo parassimpático (Emmelin, 1987; Garret, 1987).

A radiação provoca danos diretos às células glandulares, como por exemplo, a atrofia das células acinares, assim como efeitos indiretos causados pela diminuição da vascularização. A hipóxia pode ocorrer como consequência da vascularização diminuída, o que leva a lesão celular ou a morte de células (Mathes&Alexander, 1996). Esse dano às glândulas salivares altera a produção e a secreção da saliva e, é diretamente proporcional à quantidade de radiação, ao fracionamento da dose, à localização do câncer e à presença de recidiva (Dirix et al., 2006).

A xerostomia aparece no início do tratamento radioterápico, quando se utiliza dose superior a 40 Gy (Gookizadeh et al., 2012). Depois de sete semanas de radioterapia convencional, o fluxo salivar diminui aproximadamente 20% (Wijerset al 2002). Depois de 12 a 18 meses da finalização do tratamento por radioterapia, a recuperação da função salivar pode ocorrer, dependendo da dose recebida e da quantidade de tecido glandular incluído no campo de radiação. No entanto, a xerostomia é irreversível na maioria dos casos e, por isso, torna-se um problema grave para o paciente oncológico (Dirix et al., 2006).

Como consequência da alteração na quantidade e na qualidade da saliva, os pacientes pós-radioterapia podem apresentar desconforto oral. As queixas estão relacionadas à dor gerada pelo atrito da mucosa seca com as demais estruturas orais, dificuldade de fala, mastigação, deglutição e maior propensão ao desenvolvimento de cáries dentárias (tanto pela falta da saliva para exercer sua função protetora, como pelas mudanças estruturais nos dentes pós-radioterapia) ou infecções orais (Dirix et al., 2006). Este cenário pode levar a diminuição da ingestão de nutrientes e perda de peso e podem influenciar gravemente a qualidade de vida do paciente (Dirix et al., 2006). Portanto, o eficiente manejo da xerostomia é importante para melhorar a qualidade de vida do paciente por meio da restauração da lubrificação da cavidade oral, da função protetora (componentes antibacterianos) e da função remineralizante da saliva (Momm et al., 2010; Epstein et al., 1999).

Vale ressaltar que o manejo da xerostomia pós-radioterapia é um processo desafiador, uma vez que o foco do tratamento não pode ser em eliminar a causa do sintoma, mas sim no alívio dos efeitos colaterais consequentes do tratamento. Os pacientes podem apresentar níveis leves, moderados e graves de xerostomia (Regelink et al., 1998). Essa variação depende da sensação individual do paciente, assim como da quantidade de saliva que ele ainda produz. O dano à glândula salivar depende tanto da lesão direta às células glandulares, quanto ao dano indireto ao sistema sanguíneo, caracterizado pela diminuição do suprimento sanguíneo, e ao sistema nervoso das glândulas (Frydrych et al., 2002).

A literatura científica que discorre sobre o tratamento da xerostomia pós-radioterapia aborda opções de tratamento sistêmico, tratamento não-farmacológico e tratamento tópico (Furness et al., 2011). O tratamento sistêmico é efetivo quando existe função secretora residual da glândula salivar (Davies & Shothose, 2007). Neste tipo de tratamento, são empregados fármacos que estimulam o sistema nervoso parassimpático, no entanto, são associados a efeitos adversos, tais como sudorese excessiva, distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça, aumento da frequência urinária, cardíaca e

alterações vasculares. A acupuntura, laser e estimulação elétrica são considerados tratamentos não farmacológicos e estas intervenções também têm o potencial de aumentar a produção de saliva (Furness et al., 2013). Os tratamentos tópicos são aplicados diretamente na boca com o objetivo de melhorar a sensação de boca seca e executar estímulo local para a produção de saliva. Podem ser realizados com: (1) substitutos da saliva, que são produtos viscosos aplicados à mucosa oral sob a forma de spray, gel, óleo, pastilha ou líquido viscoso; (2) estimulantes de saliva, tais como comprimido, goma de mascar, pasta de dentes, que podem ou não conter medicamentos (Furness et al., 2011; Regelink et al., 1998). Para ser considerado efetivo, o tratamento tópico deve ser de fácil utilização, de baixo custo, apresentar sabor e consistência aceitáveis, e prevenir infecções bucais (Epstein et al., 1999).

Para pacientes que apresentam função residual da glândula salivar, o tratamento da xerostomia pode ser efetivo com tratamentos tópicos ou sistêmicos (Epstein et al., 1999). No entanto, quando não existe mais a função da glândula, ou seja, não pode ser estimulada, o tratamento da xerostomia é um desafio. Nestes casos, o tratamento sintomático da boca seca pode promissor apenas com tratamentos tópicos (McMillan et al., 2005). Esta modalidade de podem melhorar a qualidade de vida e a saúde oral do paciente, reduzindo o risco de doenças bucais dolorosas e debilitantes (tais como cárie e mucosite), sem causar efeitos adversos importantes (McMillan et al., 2005; Gookizadeh et al., 2012). Além disso, o tratamento tópico causa alívio imediato da xerostomia, permitindo que o paciente o administre no momento em que sentir necessidade. O grande desafio quando da utilização do tratamento tópico é escolher dentre a grande variedade de produtos disponíveis o que melhor se encaixa no perfil do paciente, de acordo com o seu trabalho, rotina social e outras preferências individuais, tais como sabor, textura, viscosidade e duração do efeito (Furness et al., 2011).

Diante do exposto, tornou-se necessária a realização de revisão sistemática com o objetivo de agregar evidências científicas sobre os tratamentos tópicos disponíveis para xerostomia pós-radioterapia para guiar a conduta clínica do

cirurgião-dentista. Além disso, usa por meio deste modelo de estudo nortear o desenvolvimento de novos estudos indicando o caminho para novas investigações.

PROPOSIÇÃO

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi comparar a efetividade entre os tratamentos tópicos disponíveis para minimizar a xerostomia pós-radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

MATERIAS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados PROSPERO com o número CRD42016026322 (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>). Uma busca sistemática computadorizada foi realizada em 3 bases de dados eletrônicas: PubMed, Cochrane Library (CENTRAL) e LILACS. Para todos os bancos de dados, foram selecionados os seguintes termos de busca: "radiotherapy" [Subheading] OR "radiotherapy" [MeSH Terms] OR radiotherapy [Text Word]; "xerostomia" [MeSH Terms] OR xerostomia [Text Word] AND "saliva" [MeSH Terms] OR saliva [Text Word]. Uma busca manual foi realizada para encontrar estudos relevantes publicados que não foram identificados nas buscas eletrônicas. Não foram impostas restrições quanto ao ano, status de publicação, ou idioma dos artigos. A pesquisa foi realizada em 6 de agosto de 2015. Para definir como seria a busca utilizou-se a estratégia PICOT (Tabela 1).

Tabela 1 – Estratégia PICOT

	Componente	Descrição
P	População	Pacientes com xerostomia pós-radioterapia
I	Intervenção	Tratamento tópico para xerostomia
C	Comparação	Outro tipo de tratamento tópico, não tratamento ou placebo
O	Desfecho	Melhora da xerostomia
T	Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados e não-randomizados

No primeiro passo do processo de triagem, títulos e resumos foram avaliados para identificar artigos completos relacionados aos tratamentos administrados topicamente para a xerostomia em seres humanos. Estudos sobre tratamentos sistêmicos ou tratamentos não farmacológicos não foram considerados relevantes para esta revisão sistemática. No segundo passo do processo de triagem, os artigos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão (Tabela 2). Os critérios de inclusão buscavam estudos que comparavam tratamentos tópicos para xerostomia após a radioterapia com: (1)

outro tratamento tópico, (2) não tratamento (grupo controle), ou (3) placebo. Os critérios de exclusão foram relatos de casos, séries de casos, revisões, revisões sistemáticas, estudos que avaliaram xerostomia devido a outras causas que não pós-radioterapia, estudos que não comparavam a melhora da xerostomia após o tratamento tópico.

Tabela 2 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos clínicos	Tratamentos sistêmicos
Publicação na base de dados – PubMed, Biblioteca Cochrane (CENTRAL) e LILACS	Tratamentos não farmacológicos
Pacientes com xerostomia pós-radioterapia para câncer	Pacientes com xerostomia por outras causas que não pós-radioterapia
Tratamento tópico comparados a outros tratamentos tópicos, não tratamento ou placebo	Relatos de casos, séries de casos, revisões, revisões sistemáticas
	Estudos que não comparavam a melhora da xerostomia após o tratamento tópico.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, todos os estudos incluídos foram submetidos à avaliação metodológica e extração de dados por dois revisores (FCB e RBR) que examinaram os estudos de forma independente. Os estudos considerados adequados para serem incluídos foram estudos clínicos randomizados e não randomizados, estudos de caso-controle, estudos de coorte que apresentavam os critérios em relação a população, características das intervenções, os grupos de comparação e os resultados como indicado na Tabela 2.

Os revisores extraíram os dados independentemente, utilizando tabela de extração de dados especificamente projetada para esta revisão sistemática (Tabela 3). Para cada estudo incluído, informações qualitativas e quantitativas foram extraídas. Dentre as informações foram incluídas: ano de publicação, se houve financiamento, número de pacientes iniciais e finais das pesquisas,

forma de seleção dos pacientes, forma de randomização, tempo de estudo, intervenção e comparação, período de “washout” (lavagem), método de avaliação de resultados, resultados, método de avaliação de outros achados e seus resultados, tipo de estudo e todas as informações julgadas necessárias para a avaliação da qualidade metodológica. Qualquer discordância foi discutida para chegar a uma decisão final comum. Se esclarecimentos adicionais foram considerados necessários, os autores dos artigos foram contatados por e-mail.

Tabela 3 – Tabela de extração de dados

Responsável pela extração de dados <input checked="" type="radio"/> F. C. B <input type="radio"/> R. B. R.	
Título do artigo	
Dados sobre o autor (nome dos autores)	
Nome da Revista	
Classificação da Revista (Qualis 2015) <input type="radio"/> Não existe	
Fator de impacto	
Ano da publicação do artigo <input type="text"/>	
Tipo de estudo <input type="radio"/> ECCR <input type="radio"/> ECCNR <input type="radio"/> ECC <input type="radio"/> ECOO <input type="radio"/> ECNC ECR (Estudo clínico Randomizado) ECNR (Estudo clínico não Randomizado) ECC (Estudo de caso controle) ECOO (Estudo coorte) ECNC (Estudo clínico não controlado)	<input type="text"/> Intervenção tipo de tttComparação: antes e depois
Se Estudo clínico Randomizado, descrever método de randomização <input type="text"/>	
Localização País <input type="text"/> Cidade <input type="text"/>	

<p>Financiamento</p> <p><input type="radio"/> Sim</p> <p><input type="radio"/> Não</p> <p><input type="radio"/> Não declarado</p> <p>Se sim, especificar: <input type="text"/></p>
<p>Número de pacientes</p> <p><input type="text"/></p>
<p>Critério de seleção de paciente</p> <p><input type="radio"/> Não</p> <p><input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Sim</p> <p>Se sim, especificar:</p>
<p>Intervenção</p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>
<p>Comparação</p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>
<p>Washout (intervalo entre os tratamentos)</p> <p><input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não</p> <p><input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Sim</p> <p>Especificar :</p>
<p>Quantidade de medicação do tratamento tópico</p> <p><input type="text"/></p>
<p>Freqüência do uso do tratamento tópico</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> /dia</p>
<p>Duração do tratamento tópico</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>Forma de avaliação da melhora da xerostomia (Se questionário, especificar; se escala, especificar)</p>
<p>Forma de avaliação do fluxo salivar</p>

Resultado (principais achados clínicos)
Outros achados clínicos
Resultado dos outros achados clínicos
Tipo de radiação (IMRT, cobalto 60 e acelerador linear) <input type="radio"/> IMRT <input type="radio"/> IMRT <input type="radio"/> Cobalto 60 <input type="radio"/> Acelerador Linear <input type="radio"/> Não especificado
Dose total da radiação <input type="text"/> Gy
Duração do tratamento radioterápico (fracionamento da dose – dia, semana): <input type="text"/> Gy/ Dia <input type="text"/> Gy/ Semana <input type="radio"/> Não especificado
Tipo de câncer <input type="text"/>

Os mesmos revisores conduziram de forma independente a avaliação do risco de viés utilizando tabela também projetada para esta revisão sistemática, como parte do processo de extração de dados (Tabela 4). O risco de viés de cada estudo foi conduzido e classificado de acordo com cinco domínios específicos - viés de seleção, de performance, de detecção, de atrito e de reportagem. Os estudos foram classificados da seguinte forma: baixo risco de viés se quatro ou mais domínios não apresentavam risco de viés, moderado se três domínios não apresentavam risco de viés e alto se dois ou menos domínios não apresentavam risco de viés (Wood et al., 2008; Julian et al., 2011).

Tabela 4 – Avaliação da qualidade metodológica

IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO (Autor/ ano):	
DOMÍNIO	SUPORTE PARA JULGAMENTO
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	
Viés de performance 3. Cegamento de participantes e profissionais	
Viés de detecção 4. Cegamento de avaliadores de desfecho	
Viés de atrito 5. Desfechos incompletos	
Viés de relato 6. Relato de desfecho seletivo	
Outros vieses 7. Outras fontes de viés	

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Estudos incluídos

A busca eletrônica inicial identificou 429 estudos (PubMed - 407; Biblioteca Cochrane (CENTRAL) - 5; e LILACS - 17) e o processo de busca manual identificou 2 estudos (total de 431 estudos). Após a exclusão de 5 artigos duplicados, 426 artigos permaneceram. Na primeira etapa do processo de seleção, 309 artigos foram excluídos porque não foram considerados relevantes com base na leitura de títulos e resumos, uma vez que não avaliaram tratamentos tópicos para a xerostomia e/ ou não foram realizados em seres humanos. Na segunda etapa do processo de seleção, os 117 artigos restantes foram avaliados e 99 artigos foram excluídos após a aplicação dos critérios de exclusão. Dessa forma, 18 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática. Por meio do diagrama de fluxo PRISMA (Moheret al., 2009), a visão geral do processo de seleção dos artigos é ilustrada na Figura 1. As principais características de cada estudo incluído estão apresentadas na Tabela 5.

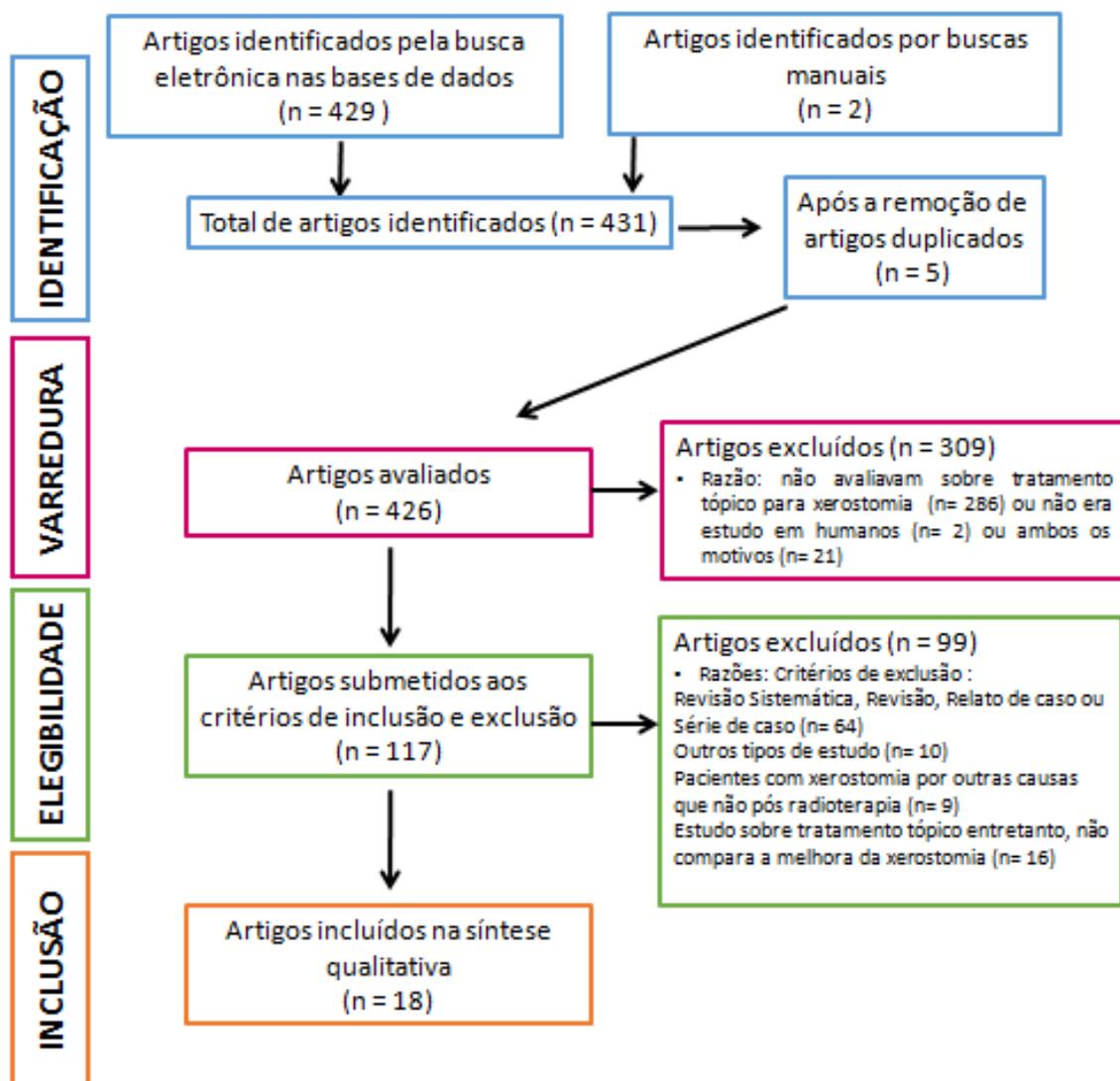


Figura 1 – Diagrama PRISMA

4.2 Características dos participantes dos estudos incluídos

Um total de 689 participantes foram selecionados para os estudos e 645 completaram a pesquisa. Os ensaios clínicos recrutaram entre 19 e 120 pacientes. Todos os pacientes foram diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, receberam apenas tratamento radioterápico e apresentavam xerostomia. Todos os estudos, com exceção do estudo de Epstein et al., usaram questionários para avaliar a melhoria na xerostomia. Neste estudo utilizou apenas escala visual analógica (Epstein et al., 1999). Cinco estudos

utilizaram questionário e escala visual analógica (Nagy et al., 2007; Dirix et al., 2007; Shahdad et al., 2005; Frydrych et al., 2002; Davies & Singer, 1994).

4.3 Características dos estudos

Dezesseis artigos foram publicados em inglês e dois em alemão, entre os anos de 1979 e 2012. Os dois estudos publicados em alemão foram traduzidos para a extração de dados. Em relação ao tipo de estudo, sete foram classificados como ensaios clínicos não controlados (Gookizadeh et al., 2012; Momm et al., 2010; Dirix et al., 2007; Momm et al., 2001; Momm & Guttenberger, 2002; Harold 1982; Regelink et al., 1998), um estudo como ensaio clínico controlado (Epstein & Stevenson-Moore, 1992), e dez como ensaios clínicos randomizados – três ensaios clínicos controlados por placebo (Nagy et al., 2007; Frydrych et al., 2002; Hamlar et al., 1994) e sete ensaios clínicos “*crossover*” (McMillan et al., 2005; Shahdad et al., 2005; Momm et al., 2005; Anderson et al., 1995; Davies & Singer, 1994; Nakamoto 1979; Epstein et al., 1999).

A maioria dos estudos (44%) apresentou viés de seleção, já que a seleção dos pacientes não foi randomizada (Gookizadeh et al., 2012; Momm et al., 2010, Dirix et al., 2007; Momm & Guttenberger, 2002, Momm et al., 2001, Harold 1982, Epstein & Stevenson-Moore, 1992; Regelink et al., 1998). Apenas três estudos (17%) (Shahdad et al., 2005; Momm et al., 2005; Hamlar et al., 1994) apresentaram geração de sequência adequada e alocação sigilosa. Os demais estudos (39%) apresentaram risco de viés de seleção incerto, já que a informação sobre a randomização do paciente não estava clara no texto (Nagy et al., 2007; McMillan et al., 2006; Frydrych et al., 2002; Anderson et al., 1995; Davies & Singer, 1994; Nakamoto 1979; Epstein et al., 1999). Os autores foram contatados via e-mail, no entanto, não obtivemos resposta. No que diz respeito ao viés de performance, a maioria dos estudos (67%) apresentou risco incerto, visto que a informação sobre o cegamento dos participantes e profissionais contida no texto era insuficiente para a análise (Gookizadeh et al., 2012; Momm et al., 2010; Nagy et al., 2007; Momm et al., 2005; Frydrych et al., 2002; Momm

& Guttenberger, 2002; Momm et al., 2001; Harold 1982; Epstein & Stevenson-Moore, 1992; Nakamoto 1979; Regelink et al., 1998; Epstein et al., 1999). O risco de viés de detecção foi observado em seis estudos (33%), uma vez que a avaliação do resultado não foi cegada (Nagy et al., 2007; Dirix et al., 2007; Shahdad et al., 2005; Momm et al., 2005; Frydrych et al., 2002; Davies & Singer, 1994). Sete estudos (39%) apresentaram risco incerto de viés (não apresentavam informações suficientes para a análise) (Momm et al., 2010; Momm & Guttenberger, 2002; Momm et al., 2001; Epstein & Stevenson-Moore 1992; Nakamoto 1979; Regelink et al., 1998; Epstein et al., 1999). Cinco estudos (28%) afirmaram ter realizado avaliação cega dos resultados (Gookizadeh et al., 2012; McMillan et al., 2006; Harold 1982; Anderson et al., 1995; Hamlar et al., 1994). Nenhum estudo incluído nesta revisão sistemática apresentou viés de atrito e de informação, uma vez que houve preocupação dos autores em relatar os dados perdidos a partir de suas amostras iniciais com as respectivas justificativas. Além disso, todos os estudos incluídos apresentaram os resultados que foram pré-estabelecidos durante o desenho do estudo (Tabela 6).

Tabela 5 – Características dos estudos

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	PACIENTES INICIAIS	PACIENTES FINAIS	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AVALIAÇÃO XEROSTOMIA	AVALIAÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
Nakamoto RY 1979	ECR*	26	26	12 semanas cada produto	CMC ⁶ (molhado) X CMC ⁶ (seco)	Questionário (1, 3, 9 e 12 semanas)	Não avalia	Melhoraram ambos– preferência pelo úmido.
Harold E 1982	ECNC**	41	41	2 anos	CMC ⁶ antes e depois	Questionário	Não avalia	Alta aceitação dos pacientes (97,5%). Pacientes desdentados tiveram melhores resultados.
Epstein JB 1992	ECC***	31	31	1 semana cada produto	CMC ⁶ X CMC ¹⁰ X CMC ¹¹ X Óxido de polietileno	Questionário (após o uso de cada produto)	Saliva não estimulada e estimulada	CMC (Salivart) recebeu maior pontuação (sabor, consistência e apresentação), seguido do Moistir e Polyox. Maior duração e lubrificação - Polyox .
Davies AN 1994	ECR	20	20	3 meses (1 semana washout)	Pilocarpina X spray mucina ⁹	Questionário e escala visual analógica (início, metade e final de cada tratamento)	Não avalia	Pilocarpina apresentou-se segura e eficaz. Apesar da preferência dos pacientes, apenas disgeusia foi menor para pilocarpina.
Hamlar DD 1994	ECCR	40	34	1 semana	Pilocarpina X placebo	VAS	Fluxo estimulado e não estimulado (linha de base, após consumo e 30 minutos após consumo).	Melhora em ambos os tratamentos.
Andersson G 1995	ECR	20	20	3 semanas cada produto (1 semana washout)	Óleo de linhaça ⁷ X CMC ⁸	Classificação verbal (escala com 6 alternativas) Dia 0, 7 e 21	Fluxo estimulado e não estimulado dia 0 e quarta semana	Óleo de linhaça apresentou alívio mais significativo e de maior duração, além de necessidade de menor volume para alívio dos sintomas.
Regelink G 1998	ECNC	28	25	3 meses	Oralbalance gel Biotene ² antes e depois	Questionário Utilização de score. Início, 2 semanas e 3 meses	Método de absorção de saliva (pesagem). Início do estudo, após 2 semanas e após 3 meses	Melhora da xerostomia grave. Não melhora xerostomia moderada.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	PACIENTES INICIAIS	PACIENTES FINAIS	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AValiaÇÃO XEROSTOMIA	AValiaÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
Epstein JB 1999	ECR	19	19	2 semanas cada produto (1 semana washout)	Biotene ² X Placebo	VAS Início, após 2 e 3 semanas	Fluxo salivar estimulado e não estimulado – Início, após 2 e 3 semanas	Oral balance e Biotene apresentaram melhores resultados.
Moon F 2001	ECNC	73	73	1 semana	Spray mucina ⁵ X Tratamento usual do paciente	Questionário com escala de 1 – 6.	Não avalia	Frequência média de aplicação menor que os tratamentos anteriores, sono melhor e foi bem aceito pelos pacientes.
Moon F 2002	ECNC	73	73	1 semana	Spray mucina ⁵ X Tratamento usual do paciente	Questionário WR-38 com escala 1 - 6	Não avalia	Frequência média de aplicação menor que os tratamentos anteriores, sono melhor e foi bem aceito pelos pacientes.
Frydrych AM 2002	ECCR	23	23	8 semanas	Pilocarpina X placebo	Questionário usando escala likert e VAS	Fluxo salivar estimulado e não estimulado e cultura de cândida. (Diminuição cândida maior em caso)	Não teve diferença nos casos e controles. Efeitos colaterais presentes. Pacientes aceitaram o tratamento. Os resultados foram observados apenas em pacientes com fluxo maior que 0.
Shahdad SA 2005	ECR	20	18	2 semanas com cada produto (1 semana washout)	Biotene X Bioextra	Questionário com respostas contínuas variáveis derivadas do VAS e respostas dicotômicas. Dia 0 e 14 de cada produto	Não avalia	Ambos foram efetivos, embora em alguns pacientes o Bioextra foi superior ao Biotene. Os pacientes relataram maior duração da lubrificação do Bioextra, além de ter um custo menor.
Momm F 2005	ECR	120	120	1 semana cada produto. 5 visitas	Aloe Vera ³ X CMC ⁴ X Óleo de colza X Spray mucina ⁵	Questionário WR-38. Usaram a escala de 1-6	Não avalia	A diferença na sequência do uso não deu diferença na classificação. O melhor score foi para o gel de CMC e sua diferença para o pior – spray mucina – não foi significativa.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	PACIENTES INICIAIS	PACIENTES FINAIS	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AVALIAÇÃO XEROSTOMIA	AVALIAÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
McMillan AS 2006	ECR	22	21	4 semanas com cada produto (1 semana washout)	Oralbalance gel X Oralbalance gel com dispositivo intra-oral	Questionário	Pesagem	Os dois tratamentos foram efetivos. O dispositivo não pareceu melhor.
Nagy K 2007	ECCR	30	30	4 semanas	Biotene ² X Placebo	Questionário e Escala analógica	Não avalia	Melhora da xerostomia em ambos os produtos. Na escala analógica o Biotene obteve maior aumento (aumentou o score de 4 para 10), enquanto o grupo controle recebeu score máximo 7.
Dirix P 2007	ECNC	35	34	4 semanas	Bioxtra antes e depois	Questionário (xerostomia e qualidade de vida) e VAS	Não avalia	Diminuição dos seguintes sintomas: boca seca, dor, gosto e melhora da deglutição (com diferença significativa).
Momm F 2010	ECNC	83	55	1 semanas	Spray Polissacarídeos X Tratamento usual do paciente	Questionário	Não avalia	Melhora da xerostomia. O spray melhorou a qualidade do sono e o paciente precisou usar com menor frequência o produto.
Gookizadeh A 2012	ECNC	58	55	2 Semanas	Bioxtra ¹ antes e depois	Questionário	Não avalia	Melhora da Xerostomia (58%), paciente satisfeito com o gosto (90%).

*ECNC: Estudo clínico não controlado; ** ECR: Ensaio clínico randomizado; ***ECC: Estudo clínico controlado

Bioxtra¹:vBio-X ProductsHealthcare, Biotene²: Laclede Professional Products, Gardena, CA; Aloe Vera³: Aldiamed gel (Biomedica, Rodgau, Germany); CMC⁴: Glandosane (cellpharm, Hannover, Germany); Mucina⁵: Medac (Medac, Wedel, Germany); CMC⁶: VA Oralube (Shanon); Óleo de linhaça⁷: Salinum (Ideon, GammaL, Solvegatan); Mucina⁸: Saliva Orthana; CMC⁹: MAS – 84; CMC¹⁰: Moistir (KingswoodLaboratories); CMC¹¹: Salivart (Gebauer)

Tabela 6 – Risco de viés

ARTIGO	VIÉS DE SELEÇÃO	VIÉS DE PERFORMANCE	VIÉS DE DETECÇÃO	VIÉS DE ATRITO	VIÉS DE REPORTAGEM	RISCO DE VIÉS
Nakamoto RY (1979)	Incerto	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Harold E (1982)	Sim	Incerto	Não	Não	Não	MODERADO
Epstein JB (1992)	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Davies AN (1994)	Incerto	Sim	Sim	Não	Não	ALTO
Hamlar DD (1994)	Não	Não	Não	Não	Não	BAIXO
Andersson G (1995)	Incerto	Não	Não	Não	Não	BAIXO
Regelink G (1998)	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Epstein JB (1999)	Incerto	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Moon F (2001)	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Moon F (2002)	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Frydrych AM (2002)	Incerto	Incerto	Sim	Não	Não	ALTO
Shahdad SA (2005)	Não	Não	Sim	Não	Não	BAIXO
Momm F (2005)	Não	Incerto	Sim	Não	Não	MODERADO
McMillan AS (2006)	Incerto	Não	Não	Não	Não	BAIXO

ARTIGO	VIÉS DE SELEÇÃO	VIÉS DE PERFORMANCE	VIÉS DE DETECÇÃO	VIÉS DE ATRITO	VIÉS DE REPORTAGEM	RISCO DE VIÉS
Nagy K (2007)	Incerto	Incerto	Sim	Não	Não	ALTO
Dirix P (2007)	Sim	Não	Sim	Não	Não	MODERADO
Momm F (2010)	Sim	Incerto	Incerto	Não	Não	ALTO
Gookizadeh A (2012)	Sim	Incerto	Não	Não	Não	MODERADO

4.4 Características e efeitos das intervenções

Todas as intervenções foram consideradas efetivas para o tratamento da xerostomia (*substitutos salivares*–mucina, polissacarídeos, aloe vera, óleo de colza, óleo de linhaça, carboximetilcelulose-CMC, óxido de polietileno; *estimulante salivar* - pilocarpina tópica; e *sistemas de cuidados para a xerostomia* – Bioextra e Biotene).

A maioria dos estudos (44%) avaliou a melhora da xerostomia por meio de comparação entre diferentes substitutos salivares (Tabela 7) (Momm et al. 2001; Momm & Guttenberger 2002; Momm et al., 2005; Momm et al., 2010; Nakamoto 1979; Harold 1982; Epstein & Stevenson-Moore 1992; Andersson et al., 1995). Três destes estudos avaliaram a efetividade de substitutos salivares em comparação com o tratamento habitual do paciente (Momm et al., 2001; Momm & Guttenberger, 2002; Momm et al., 2010). Dois mostraram melhora da xerostomia com o uso de spray de mucina (mucina de estômago de porco) (Momm et al., 2001; Momm & Guttenberger, 2002) e outro com a utilização de spray de polissacarídeos (Momm et al., 2010). Três estudos avaliaram a efetividade de substitutos salivares com base em carboximetilcelulose (CMC) (Momm et al., 2005; Epstein & Stevenson-Moore, 1992; Anderson et al., 2005). Comparando quatro tipos diferentes de produtos: gel - aloe vera; gel - CMC; óleo de colza (óleo prensado por Brandle, Alemanha) e spray mucina, os autores mostraram que todos os tratamentos foram efetivos para melhorar a xerostomia (Momm et al., 2005). Neste estudo cada paciente testou os quatro produtos em sequência diferente. O autor não encontrou diferença em relação à ordem de uso dos produtos. O gel de CMC apresentou a maior pontuação para a melhoria da xerostomia, enquanto o spray de mucina apresentou a pontuação mais baixa, no entanto, não houve diferença significativa. Quando foram comparadas três marcas comerciais diferentes de CMC (VA Oralube, Mostir e Salivart) e um óxido de polietileno (Poliox) foi demonstrado que ambos os princípios ativos - CMC e óxido de polietileno – melhoraram a xerostomia. O Polyox mostrou maior duração do efeito, no entanto, a maioria dos pacientes preferiu o CMC (Salivart), pois o óxido de polietileno não apresentava textura

tão atraente e apresentava forma de apresentação desvantajosa (frasco de vidro) (Epstein & Stevenson-Moore,1992). Comparando CMC (MAS 84) com óleo de linhaça, o segundo apresentou maior efetividade para melhorar os sintomas de boca seca e duração mais longa do que o efeito do CMC (Anderson 2005). Um estudo avaliou a efetividade da CMC (VA Oralube) por dois anos e afirmou que este tratamento foi efetivo e apresentou grande aceitação dos pacientes (97,5%) (Harold 1982). Buscando facilitar a utilização do tratamento CMC (VA Oralube), uma forma de apresentação seca (pó) foi desenvolvida (Shanon et al., 1977). No entanto, esta apresentação não foi bem aceita pelos pacientes, uma vez que a maioria deles preferiu a forma convencional de apresentação (forma úmida - líquido) (Nakamoto1979).

Três estudos (17%) compararam estimulantes de saliva com substitutos salivares (Tabela 7) (Davies& Singer, 1994; Hamlar et al., 1994; Frydrych et al., 2002). Estes estudos compararam o tratamento tópico com pilocarpina *versus* placebo ou saliva artificial,em diferentes formas de apresentação: bochecho, pastilhas e spray. A pilocarpina mostrou-se mais efetiva sob a forma de bochechos (bochechos e deglutição da solução) do que a saliva artificial. Quando foi apresentado como pastilhas (pilocarpina e placebo), resultado semelhante foi observado para ambos os tratamentos, devido à estimulação física (Hamlar et al, 1994). A pilocarpina sob a forma de pulverização mostrou resultados semelhantes em comparação com o placebo (Frydrych et al., 2002). Em todos os estudos, houve uma queixa dos pacientes com relação aos efeitos colaterais (sudorese excessiva, distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, aumento da frequência urinária). Apenas pacientes com função glandular residual apresentaram melhorados sintomas de boca seca.

Sete estudos (39%) avaliaram dois tipos de sistemas de cuidados orais (Tabela 7) (sistema composto de enxaguatório bucal, pasta de dente e gel): Bioextra e Biotene Oralbalance (Epstein et al.,1999; Shahdad et al.,2005; Nagy et al., 2007, Dirix et al., 2007, Regelink et al., 1998; McMillan et al., 2006, Gookizadeh et al., 2012). Comparando-se os dois sistemas (Shahdad et al., 2005), foi demonstrado que ambos foram efetivos na melhorada xerostomia.

No entanto, o sistema Bioxtra mostrou melhores resultados para deglutição, mastigação, fala, paladar e efeito hidratante mais duradouro em comparação ao Biotene Oralbalance. Três estudos avaliaram cada sistema comparando antes e depois de um período definido de utilização. Dois destes avaliaram a utilização de Bioxtra durante 2 e 4 semanas (Gookizadeh et al., 2012; Dirix et al., 2007) e outro estudo avaliou o gel Biotene Oralbalance durante três meses (Regelink et al., 1998). Ambos os sistemas apresentaram melhora da xerostomia. No entanto, a melhora da xerostomia foi observada apenas em pacientes com xerostomia severa quando o gel Biotene Oralbalance foi utilizado. Posteriormente, o mesmo sistema (gel Biotene Oralbalance) foi avaliado utilizando um dispositivo intra-oral de liberação lenta (McMillan et al., 2006). O dispositivo não pareceu ser superior comparado à utilização convencional. Além disso, os pacientes queixaram-se de desconforto. Comparando sistema Biotene (gel e pasta dental Oralbalance) *versus* gel de CMC e creme dental de marca comercial, os pacientes preferiram o gel Biotene Oralbalance e o creme dental Biotene devido ao sabor e a consistência dos produtos e aos efeitos sobre os sintomas bucais associados com a xerostomia (Epstein et al., 1999; Nagy et al., 2007).

Esta revisão sistemática incluiu estudos com metodologias muito heterogêneas que avaliaram intervenções variadas (um total de dez tratamentos foram referidos). Desta forma, a meta-análise não pôde ser realizada.

Tabela 7 – Tipos de intervenções

Mecanismo de ação	PrincípioAtivo	Estudos
Substitutos salivares X Substitutos salivares	CMC ⁶ (seco) X CMC ⁶ (molhado)	Nakamoto 1979
	CMC ⁶ antes e depois	Harold 1982
	CMC ⁶ X CMC ¹⁰ X CMC ¹¹ X óxido de polietileno	Epstein 1992
	Óleo de linhaça ⁷ X CMC ⁸	Anderson 1995
	Aloe Vera ³ X CMC ⁴ X Óleo de colza X Mucina ⁵	Momm 2005
	Mucina ⁵ X Plano de tratamento individual	Momm 2001 Momm 2002
	Polissacarídeo X Plano de tratamento individual	Momm 2010
Substitutos salivares X Estimulantes salivares	Pilocarpina X Mucina ⁹	Davies 1994
	Pilocarpina X placebo	Hamlar 1994 Frydrych 2002
Sistemas de cuidado para a xerostomia (gel, pasta de dente e bochecho)	Biotene ² antes e depois	Regelink 1998
	Biotene X Placebo	Epstein 1999 Nagy 2007
	Bioxtra ¹ X Biotene ²	Shahdad 2005
	Biotene X Biotene com dispositivo intra-oral	McMillan 2006
	Bioxtra ¹ antes e depois	Dirix 2007 Gookizadeh 2012

Bioxtra¹: Bio-X Products Healthcare; Biotene²: Laclede Professional Products, Gardena, CA; Aloe Vera³: Aldiamed gel (Biomedica, Rodgau, Germany); CMC⁴: Glandosane (cellpharm, Hannover, Germany); Mucina⁵: Medac (Medac, Wedel, Germany); CMC⁶: VA Oralube (Shanon); Óleo de linhaça⁷: Salinum (Ideon, GammaL, Solvegatan); Mucina⁸: Saliva Orthana; CMC⁹: MAS – 84; CMC¹⁰: Moistir (Kingswood Laboratories); CMC¹¹: Salivart (Gebauer)

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Vários tratamentos tópicos para a xerostomia pós-radioterapia foram investigados ao longo dos anos (Nakamoto 1979), tais como aqueles que utilizam mucina e carboximetilcelulose. Os tratamentos tópicos apresentam vantagens em comparação aos tratamentos sistêmicos, pois não acarretam efeitos colaterais importantes, promovem alívio imediato e possibilitam ao cirurgião dentista controle e segurança para prescrevê-los (Momm et al., 2005). Dessa forma, os tratamentos tópicos devem ser a primeira escolha de tratamento para pacientes com xerostomia pós-radioterapia nos casos em que a função residual da glândula permanece ou não (Frydrych et al., 2002; Momm et al., 2001; Momm & Guttenberger, 2002).

Ampla variedade de tratamentos tópicos para xerostomia está disponível (Hahnel et al, 2009), por isso torna-se necessário revisar sistematicamente a literatura neste tema para resumir e avaliar as principais evidências científicas. Na presente avaliação, a pergunta clínica que guiou o desenvolvimento da revisão sistemática foi investigar "Qual é o tratamento tópico mais efetivo para xerostomia em pacientes pós-radioterapia?". Após o processo de seleção dos estudos, 18 ensaios clínicos foram incluídos nesta revisão sistemática, os quais avaliaram diferentes tratamentos tópicos para tratamento de xerostomia em pacientes pós-radioterapia. Todos os tratamentos tópicos melhoraram a xerostomia. Os produtos diferenciaram quanto a formulação, apresentação, sabor e textura e, por isso, apresentaram custo e benefícios diferentes. Portanto, além de relatar a melhora da xerostomia de cada produto, os autores desta revisão tiveram a preocupação de descrever de forma detalhada as características e benefícios de cada protocolo, uma vez que cada paciente tem necessidades, predileção e expectativas diferentes.

Em relação à avaliação da qualidade metodológica, o principal fator relacionado ao alto risco de viés foi o processo de randomização dos pacientes e alocação sigilosa de forma inadequada. Ademais, o cegamento dos profissionais e participantes (viés de performance), assim como dos examinadores (viés de detecção), são critérios importantes para avaliação do

resultado e o não cegamento da maioria dos ensaios clínicos levou a alto risco de viés dos estudos incluídos. Para realizar um estudo clínico estes três domínios devem ser bem projetados para evitar resultados tendenciosos (Julian et al., 2011). Houve preocupação de todos os autores em relatar os dados perdidos a partir de amostras iniciais com as justificativas para essas perdas e, conseqüentemente, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés de atrito. Além disso, os resultados descritos nos estudos clínicos estavam de acordo com o que foi pré-estabelecido durante a concepção do estudo e por isso, todos os estudos tiveram baixo risco de viés neste domínio (viés de reportagem).

Algumas limitações importantes foram observadas na maioria dos estudos incluídos. O período de avaliação dos resultados variou de uma semana a dois anos, com apenas um trabalho durante dois anos (Harold, 1982). A falta de padronização do tempo de avaliação induz o leitor a analisar de forma mais confiante os resultados dos estudos que apresentaram maior tempo de avaliação. Além disso, os estudos não podem ser comparados, uma vez que não existe padronização no tempo de avaliação da efetividade do produto quanto a melhora da xerostomia e aos benefícios gerados para a saúde oral. Com relação à melhora da saúde bucal (cárie dentária e doença periodontal) o período de avaliação se torna ainda mais importante, pois, para esta análise, o estudo deve ser realizado em um período maior. Além disso, três estudos clínicos compararam substitutos salivares (mucina e spray de polissacarídeos) com o tratamento habitual do paciente (Momm et al., 2001 Momm & Guttenberger, 2002 Momm et al., 2010). O protocolo de tratamento previamente executado pelo paciente não foi descrito e, por conseguinte, os resultados destes estudos foram considerados inconclusivos. Quanto ao tipo de estudo, outro ponto importante é que três ensaios clínicos randomizados foram controlados com placebo (Nagy et al., 2007; Frydrych et al., 2002; Hamlar et al., 1994), ou seja, os pacientes não usaram todos os produtos. Os autores desta revisão acreditam que um estudo clínico cruzado apresenta um resultado mais confiável, já que o paciente usa todos os produtos avaliados durante um

mesmo período e, assim tem a possibilidade de avaliá-los, principalmente em relação à xerostomia (sintoma subjetivo) de forma mais coerente.

Os tratamentos tópicos avaliados nesta revisão sistemática podem ser classificados como *substitutos salivares* (mucina, spray de polissacarídeo, aloe vera, carboximetilcelulose, óleo de colza, óleo de linhaça, óxido de polietileno), *estimulantes salivares* (pilocarpina) e os *sistemas de tratamento para xerostomia* (Biotene e Bioextra). Todas estas opções de tratamentos são destinadas a reduzir os sintomas de boca seca, melhorar a saúde oral e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Todos os estudos mostraram melhoria da xerostomia, independentemente do tipo de tratamento realizado. Ademais, alguns estudos também avaliaram os efeitos benéficos sobre a saúde bucal de pacientes. O óleo de linhaça (Anderson et al., 1995) mostrou melhores resultados quando foram avaliados sangramento gengival e índice de placa, devido à melhoria da higiene oral e/ ou resistência mecânica e química mais elevada dos tecidos durante a utilização deste substituto de saliva. Pacientes desdentados com xerostomia severa apresentaram melhoria significativa da xerostomia ao utilizarem este produto (Regelink et al., 1998, Harold 1982). Isto pode ser explicado pela maior adesão do produto na mucosa sem umidade, em especial durante a noite e durante períodos de menor atividade do paciente. Este estudo também sugere a adição de nistatina no tratamento do paciente, uma vez que teria um melhor controle sobre a *Candidaalbicans*, frequentemente presente nestes pacientes (Frydrych et al., 2002)

Para que o paciente cumpra de forma adequada o tratamento tópico proposto, sabor, consistência, lubrificação, duração, apresentação de produtos e custo são requisitos fundamentais e devem ser avaliados antes e durante as consultas de acompanhamento. Estudos que avaliaram CMC (Salivart) mostraram boa aceitação, justificada pelo melhor sabor, consistência semelhante à da saliva natural e apresentação do produto (Epstein & Stevenson-Moore, 1992). O óxido de polietileno teve maior duração de efeito e lubrificação em comparação coma CMC (Epstein & Stevenson-Moore, 1992).

Apesar das características físicas similares à saliva natural, o óxido de polietileno não foi bem aceito pelos pacientes, devido à elevada viscosidade e à apresentação em garrafas, a qual foi menos aceita comparada à forma de aerossol de CMC (Salivart) (Epstein & Stevenson-Moore, 1992). O custo foi um fator limitante para a manutenção da utilização de qualquer substituto salivar. Em relação ao substituto salivar a base de mucina (Momm et al, 2001; Momm & Guttenberger, 2002), este foi bem aceito pela maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes rejeitaram esta opção pela origem do produto - mucina de estômago saliva de um porco – ou pela formação de um muco rígido após o uso que este substituto salivar promove. O estudo que avaliou os substitutos salivares, aloe vera - gel, gel de CMC, óleo de colza, e spray de mucina, não conseguiu identificar predileção por algum produto, mesmo quando as amostras foram divididas por gênero, idade ou dose de radiação (Momm et al., 2005). Acredita-se que isto possa ter sido influenciado pelos diferentes estilos de vida dos pacientes avaliados. O autor assume que a maneira mais fácil de melhorar o tratamento da xerostomia é oferecer uma série de combinações de tratamentos para testes e, em seguida, deixar o paciente escolher um favorito ou uma combinação de produtos para situações específicas do cotidiano (Momm et al., 2005).

Esta revisão sistemática encontrou 3 estudos avaliando pilocarpina administrada topicamente - pastilha (Hamlar et al., 1994), bochecho (Davies & Singer, 1994) e spray (Frydrych et al., 2002). A pilocarpina estimula diretamente os receptores muscarínicos e apresenta potencial para estimular a função salivar (Dirix et al., 2006; Frydrych et al., 2002). A administração sistêmica de pilocarpina mostrou sucesso limitado e um risco aumentado de efeitos colaterais em comparação ao uso tópico (Frydrych et al., 2002; Hamlar et al., 1994). Os estudos mostraram que a forma tópica de apresentação em pastilha é uma boa alternativa, uma vez que é fácil de administrar, apresenta efeito prolongado, reduz os potenciais efeitos adversos sistêmicos e apresenta uma estimulação salivar mecânica, pois a pastilha deve ser dissolvida na cavidade bucal (Hamlar et al., 1994). O efeito de pulverização pode ajudar a diminuir a contagem de colônias de *Candida albicans* e, portanto, este

resultado também foi observado no grupo controle (Frydrych et al., 2002). O aumento da salivação contribuiu para aumentar o pH bucal e forneceu um ambiente desfavorável para a colonização de microorganismos (Davies & Singer, 1994).

Esta revisão avaliou sete estudos que observaram dois sistemas de tratamento de xerostomia (Bioxtra e Biotene). Estes sistemas foram desenvolvidos para mimetizar o sistema essencial de peroxidase salivar e para introduzir componentes salivares para ajudar os mecanismos imunes antibacterianos naturais (Epstein et al., 1999; Shahdad et al., 2005; Gookizadeh et al., 2012; McMillan et al., 2005; Nagy et al., 2007; Regelink et al., 1998; Dirix et al., 2007). Além disso, os dentifrícios destes sistemas não contêm lauril sulfato de sódio como agente de formação de espuma (Dirix et al., 2007). Este componente remove a camada de mucina e pode causar úlceras na boca (ulcerações em pacientes pós-radioterapia são agravadas pelo consumo de pastas que contêm este composto) (Dirix et al., 2007). Além disso, este componente pode inativar enzimas presentes em bochechos. Estes sistemas apresentaram bons resultados, no entanto, uma limitação está relacionada ao seu custo elevado.

A compreensão das principais características de cada tratamento tópico disponível é necessária para orientar o profissional na escolha do melhor tratamento para cada caso clínico. A xerostomia é uma sensação subjetiva e, como qualquer avaliação subjetiva, existe uma incerteza na identificação dos sintomas. Quando o paciente queixa-se de boca seca após a radioterapia, uma história detalhada deve ser realizada para identificar o tipo de câncer, tipo de tratamento radioterápico recebido, fracionamento e dose total de radiação (Figura 2). Além disso, um questionário com perguntas específicas para identificar os sintomas associados como a sensação de boca seca (falar, dormir, dificuldade de deglutição) e a rotina do paciente (se tem necessidade de falar muito durante o dia, por exemplo) deve ser aplicado na primeira consulta. A medição do fluxo salivar também é importante para auxiliar a determinar o grau de xerostomia do paciente e para revelar se existe ou não

função salivar residual após a terapia de radiação. Confrontando todas as informações com a quantidade de tratamentos tópicos disponíveis, o cirurgião-dentista deverá propor um plano de tratamento individualizado.

Para os pacientes com função salivar residual, o tratamento tópico de escolha pode ser a base de um estimulante salivar tópico como a pilocarpina. O uso de um substituto salivar (mucina, carboximetilcelulose, óxido de polietileno) em forma de spray ou gel auxilia o conforto do paciente durante o dia com resultado eficaz. Para uso noturno, o paciente pode utilizar um substituto salivar viscoso (aloe vera, óleo de linhaça ou óleo de colza) para uma maior duração do efeito. Outros requisitos do tratamento, tais como sabor, textura e necessidade de aplicar durante o dia e a noite, são muito individuais e devem ser ajustados para um tratamento mais aceitável. Para pacientes com mucosite, um substituto salivar viscoso (aloe vera, óleo de linhaça ou óleo de colza) auxilia na higienização, mastigação e deglutição. Para pacientes com doenças bucais como cárie e doença periodontal, a escolha deve ser para produtos com potencial de diminuir a flora oral, tanto pela sua ação mecânica (pulverização) como por composições químicas (sistemas de cuidados para a xerostomia – Bioextra e Biotene). Sistemas de cuidados orais são tratamentos que melhoram a sensação de boca seca e promovem a saúde oral, mas apresentam maior custo em comparação com as outras opções. Estudos clínicos adicionais ainda são necessários para determinar a efetividade do tratamento tópico para xerostomia pós-radioterapia.

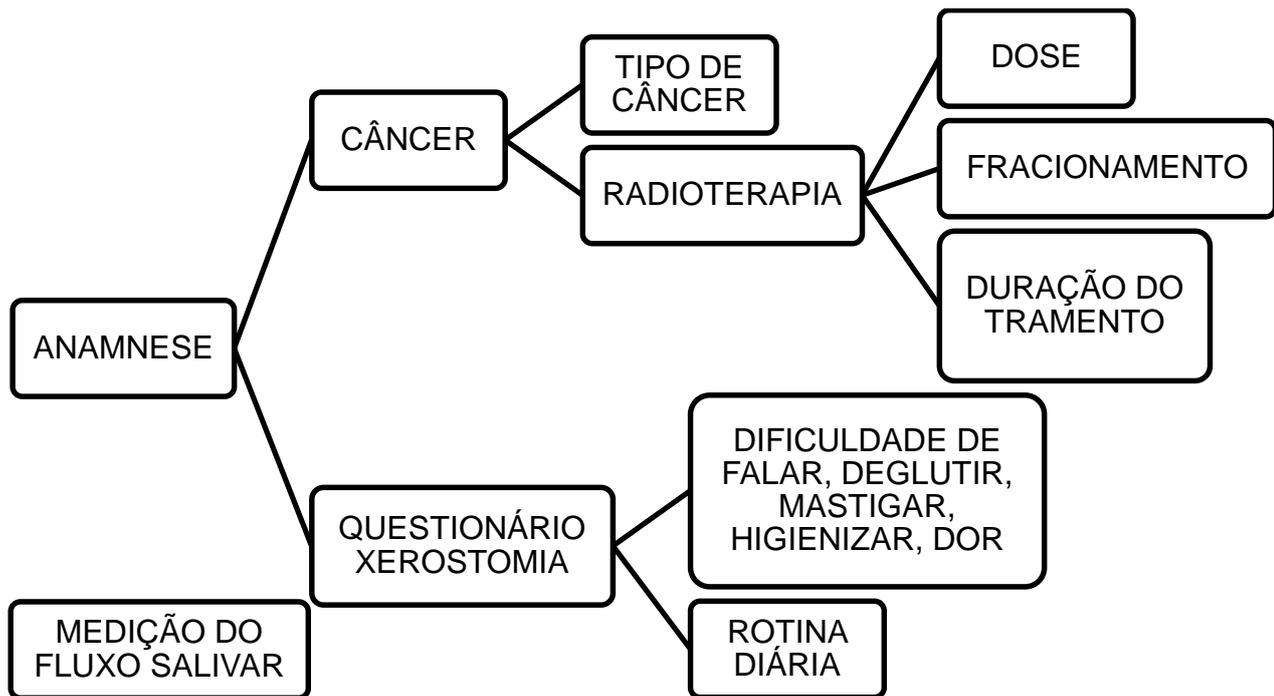


Figura 2 – Conduta inicial com paciente com xerostomia pós-radioterapia para definição de protocolo individualizado de tratamento

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Frente às limitações metodológicas e impostas pelo delineamento e desenvolvimento do estudo pode-se concluir que um protocolo único e geral para o tratamento tópico de xerostomia pós-radioterapia não existe e que visitas de acompanhamento devem ser realizadas para validar o plano de tratamento que deverá ser individualizado.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Per-Olof Glantz and Kare Larsson. Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. **Gerodontology**. 1995; 12(1): 12-7.

Cacelli EMN, Rapoport A. Para-efeito das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. **Rev. Brás. Cir. Cabeça e Pescoço**. 2008; 37(4):198-201- 208.

Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. **rev. atual**. - Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993.

Epstein JB, Stevenson-Moore P. A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. **Special Care in Dentistry**. 1992; 12: 21 – 3.

Epstein JB, SEmerton, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene1 toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. **Oral Oncology**. 1999; 35 132-137.

Davies AN, Singer J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation induced xerostomia **The Journal of Laryngology and Otology**. 1994; 108: 663-5.

Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2007; Issue 3 DOI:10.1002/14651858.CD003782.pub2.

Dirix P, Nuyts S, Poorter VV, Delaere P, Bogaert V. Efficacy of the Bioextra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia. **Support Care Cancer**. 2007; 15: 1429-1436.

*De acordo com a Norma da FOUFU, baseado nas Normas de Vancouver. Abreviaturas dos periódicos com conformidade com Medline (Pubmed).

Dirix P, Nuyts S, Bogaert WVD. Radiation-Induced Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer A Literature Review. **Cancer**. 2006; 107 (n11):2525-34.

Dirix, P Lambrecht M, Nuyts S Radiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma: current standards. **Expert Rev Anticancer Ther**.2010; 10 (9): 1461-9.

Emmelin N. Verve interaction in salivary glands. **J Dent Res**. 1987; 66:509-517

Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2015.

Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. **Australian Dental Journal**.2002; 47: (3): 249-253.

Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. **Cochrane Database of Systematic Reviews**.2011; Issue 12 DOI: 10.1002/14651858.CD008934.pub2.

Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV Interventions for the management of dry mouth: nonpharmacological interventions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**.2013; Issue 8 DOI: 10.1002/14651858.CD009603.pub2.

Garrett JR. The proper role of nerves in salivary secretion. **J Dent Res**. 1987;66:387-397.

Gookizadeh A, Emami H, Najafizadeh N, Roayaei M. Clinical evaluation of BIOXTRA in relieving signs and symptoms of dry mouth after head and neck radiotherapy of cancer patients at Seyed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran. **Advanced Biomedical Research**. 2012; 1 (72).

Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, Buerki RA, Staubus AE, Hall J, Altman JS, Elzinga DJ, Martin MR. Determination of the Efficacy of Topical Oral Pilocarpine for Postirradiation Xerostomia in Patients With Head and Neck Carcinoma. **The Laryngoscope**. 1994; 106(8) 972-976.

Hahnel S, Behr M, Handel G. Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia – a review. **Support Care Cancer**. 2009; 17:1331-1343.

Harold EO. Use of a salivary substitute in post-radiation xerostomic patients. Kentucky. **Dental Journal**. 1982; 19 – 24.

Julian PT, Douglas GA, Peter CG, Peter J, David M, Andrew DO, Jelena S, Kenneth FS, Laura W, Jonathan ACS. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. 2011; 343:d5928 doi: 10.1136/bmj.

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related Damage to Dentition. **Lancet Oncology**. 2006; 7:326–335.

Mathes SJ, Alexander J. Radiation injury Surg Oncol. **Clin N Am**. 1996; 5(4):809-24.

McMillan AS, Tsang CSP, Wong MCM, KamAYL. Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. **Oral Oncology**. 2005; 42, 842– 848.

Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. **J Am Dent Assoc**. 1998; 129(2): 201-5.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. **J Clin Epidemiol.**2009;62: 1006-12.

Momm F, Müller M, Tsekos A, Guttenberger R. XerostomienachStrahlentherapieEffektivereBehandlungdurcheinmucinhaltiges Spray? **HNO.** 2001; 10: 831- 6.

Momm F, Guttenberger R. Treatment of xerostomia following radiotherapy: does age matter? **Support Care Cancer.** 2002; 10:505-8 DOI: 10.1007/s00520-002-0362-3.

Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, GuttenbergerR.Different Saliva Substitutes for Treatment of Xerostomia Following Radiotherapy A Prospective Crossover Study. **Strahlen therapie und Onkologie.**2005;181:231–6 DOI 10.1007/s00066-005-1333-7.

Momm F, M.-B. Meßmer MB, Kirste S, Becker G. XerostomieVerbesserteLinderungdurchein Spray mitpflanzlichenPolysacchariden. **HNO.** 2010; 58:680–5 DOI 10.1007/s00106-010-2084-z.

Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E. Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. **Brief clinical notes.** 2007; 18 (5): 1157-64.

Nakamoto RY. Use of a saliva substitute in postradiationxemstmmia. **The Journal of Prosthetic Dentistry.**1979; 42; 5 539-42.

Pedrazas CHS, Azevedo MNL, Torres SR. Manejo do paciente comhipossalivação. **Revista Perio News** 2007; 1(4):369-373.

Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. **Oral Dis.**2002;8:117-129.

Regelink G, Vissitik A, Reittsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia.**Oral Medicine.**1998; 29 (6) 383–9.

Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM. A double-blind, crossover study of Biotene Oralbalance and Bioxtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. **European Journal of Care Cancer.**2005; 14, 319-326.

Shannon IL, McCrary BR, Starke EN. A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck.**Oral Surg.** 1977; 44:656.

Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide.**Am J Physiol.** 1954; 178:155-159.

Wijers O, Levendag P, Braaksma M, et al. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. **Head Neck.**2002; 24:737–747.

Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of meta-epidemiological study. **BMJ.** 2008; 336:601-5.

RELEASE PARA IMPRENSA

A estimativa de novos casos de câncer de cabeça e pescoço para o ano de 2016 no Brasil é de 15.490 (INCA, 2015). O tratamento pode ser realizado com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. A radioterapia é um tratamento que utiliza raios X para diminuir o volume do tumor. Essa radiação causa a morte das células neoplásicas, no entanto, pode atingir também os tecidos adjacentes normais à área tumoral e também lesioná-los. Para câncer de cabeça e pescoço, a radioterapia pode causar danos às glândulas salivares dos pacientes. Esses danos ocasionam uma das maiores queixas dos pacientes pós-radioterapia para câncer de cabeça e pescoço: a xerostomia. A xerostomia é a sensação de boca seca causada pela destruição das glândulas salivares. Essas alterações comprometem a qualidade de vida dos pacientes que são submetidos a esse tratamento, já que o paciente sente dificuldade para falar, engolir, mastigar. Além disso, sem a função protetora da saliva, os dentes se tornam mais propensos a desenvolver cárie e as mucosas a desenvolver lesões. Por isso, torna-se de grande importância estudar a efetividade dos tratamentos tópicos para xerostomia pós-radioterapia. Este estudo realizou uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de elucidar a seguinte pergunta: qual o tratamento tópico mais efetivo para pacientes pós-radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Todas as dez intervenções encontradas nos estudos foram consideradas efetivas para o tratamento da xerostomia. No entanto, os produtos se diferenciam quanto a formulação, apresentação, sabor e textura e, por isso, apresentaram custo e benefícios diferentes. Portanto, além de relatar a melhora da xerostomia de cada produto, os autores desta revisão tiveram a preocupação de descrever de forma detalhada as características e benefícios de cada um, uma vez que cada paciente tem necessidades, predileção e expectativas diferentes.

