

ALTERNATIVAS ATUAIS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA XEROSTOMIA DECORRENTE DOS TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Kiany Claudia da **Costa**¹,
Tainara **Barbieri**¹,
Letícia de Freitas Cuba **Guerra**²

1 Acadêmicas do Curso de Graduação de Odontologia da Universidade Paranaense
(UNIPAR)

2 Mestre em Estomatologia clínica, docente do curso de Odontologia da UNIPAR –
Francisco Beltrão

RESUMO

A xerostomia é uma das principais manifestações bucais observadas em pacientes submetidos às terapias antineoplásicas, afetando principalmente pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Caracteriza-se pela sensação de “boca seca” decorrente da redução da produção de saliva, afeta a integridade dos tecidos bucais e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes. Numerosas estratégias estão sendo aplicadas e outras desenvolvidas para a redução e prevenção da xerostomia. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre práticas atuais de prevenção e tratamento, que visem à melhora do quadro de saúde dos pacientes xerostômico.

Palavras-Chave: Xerostomia; Radioterapia; Quimioterapia

ABSTRACT

Xerostomia is one of the main oral complications that affect patients submitted to antineoplastic treatments, mainly head and neck cancer patients. It is characterized by the "dry mouth" sensing resulting from decrease of salivary flow. It is persistent and affects the oral tissues integrity, therefore, affecting significantly patients quality of life. Many strategies have been applied and other developed to reduce and prevent xerostomia. This way, the goal of this paper was to review the literature about current actions of prevention and treatment, that seek the improvement of the xerostomic patients quality of life.

Key words: Xerostomia; Radiotherapy; Chemotherapy

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de neoplasias malignas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é responsável por cerca de uma em cada cinco mortes no mundo. Mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem algum tipo de câncer todos os anos e a projeção é que esse número cresça para mais de 21 milhões em 2030. Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), os tipos mais frequentes no Brasil serão: Em homens, próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%) - Em mulheres, mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) (INCA, 2017).

As estratégias de tratamento das neoplasias malignas são complexas, e de diferentes tipos. Podem ser realizados individualmente ou associadas, sendo a cirurgia, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) as terapêuticas antineoplásicas mais utilizadas (TARTARI; BUSANELLO; NUNES, 2010).

A QT se constituiu no emprego de medicamentos que atuam na destruição das células de rápida renovação, como as das neoplasias malignas, impedindo a formação de um novo ácido desoxirribonucleico (DNA), bloqueando suas funções essenciais ou induzindo a apoptose. Por ser um tratamento sistêmico, mesmo os tecidos saudáveis podem ser afetados, embora em diferentes graus (TARTARI; BUSANELLO; NUNES, 2010).

A RT é uma modalidade terapêutica, principal ou coadjuvante, muito utilizada no tratamento das neoplasias malignas. Objetiva administrar uma dose de irradiação a um volume definido, com o menor dano possível aos tecidos normais adjacentes, resultando na erradicação do tumor, em melhor qualidade de vida (QoL) e no aumento das taxas de sobrevivência (CACCELLI; PEREIRA; RAPOPORT, 2009).

Tais tratamentos não são seletivos as células malignas, conseqüentemente causam prejuízo aos tecidos normais, afetando a QoL dos pacientes. Os efeitos adversos podem ser agudos, se mostrando durante o tratamento, ou tardios, surgindo meses ou anos após a conclusão deste (GAETTI et al., 2015).

Um dos efeitos colaterais mais comuns da QT e RT é a xerostomia, definida como a sensação subjetiva de boca seca. É consequência da redução da produção de saliva, denominada hipossalivação. A xerostomia é responsável pela sensação de "boca seca" e de ardência bucal, queixas frequentes dos pacientes submetidos a

esses tratamentos (GAETTI et al., 2015). A redução do fluxo salivar pode causar prejuízos nas funções orais básicas e aumentar o risco de cárie, doença periodontal e infecções oportunistas, influenciando diretamente na QoL dos pacientes (GONELLI et al., 2016).

Apesar de ser uma alteração comum e extremamente desagradável, o controle da xerostomia bem como, do hipofluxo salivar, consiste principalmente, em tratamentos paliativos, incluindo aplicação de substitutos e estimulantes salivares, laserterapia de baixa potência e prescrição de medicamentos (GHAZZAOUI et al., 2016).

Diante da dificuldade de manejo da xerostomia e do seu impacto negativo na QoL dos pacientes, o objetivo do presente estudo é realizar um levantamento da literatura atual buscando novas e potenciais alternativas de tratamento e prevenção da xerostomia associada aos tratamentos antineoplásicos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática e descritiva no banco de dados LILACS, SCIELO, PUBMED, MEDLINE e BIREME, nas bibliografias disponíveis e atualizadas sem restrição de idioma para material de pesquisa. Utilizaram-se as seguintes palavras chave: xerostomia, radioterapia e quimioterapia. Os critérios de inclusão envolveram os trabalhos relacionados à etiologia, tratamento e prevenção da xerostomia na última década. Depois de uma análise criteriosa de títulos e artigos pesquisados, foram selecionados estudos clínicos e em modelo animal, além de revisões sistemáticas e artigos clássicos e aqueles que tinham as características evidenciadas das palavras-chave estudadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Xerostomia induzida pelo tratamento oncológico

A Xerostomia é definida como sensação de “Boca Seca”. Apresenta sintomas relacionados à falta de saliva causada pela diminuição, interrupção e perda de qualidade da função das glândulas salivares (GOULART et al., 2016).

Além de desempenhar um papel vital na proteção da mucosa oral, a saliva está associada à ação antimicrobiana, proteção da estrutura dentária e auxílio nos processos digestivos, gustativos e fala (SOUSA et al., 2014).

A função salivar inadequada gera desconforto aos pacientes, tornando-os mais suscetíveis a múltiplos problemas, incluindo má higiene dental, propensão a infecções

bucais, doença periodontal, cáries rampantes, distúrbios do sono, dor bucal e dificuldade em mastigar e engolir (DEASY et al., 2010).

Sua etiologia e fatores modificadores são muito variados, e estão fortemente relacionados aos tratamentos antineoplásicos, que causam danos aos tecidos das glândulas salivares. No entanto, podem estar associada a outras condições, como medicamentos e patologias (GHAZZAOUI et al., 2016).

3.2 Patogênese

3.2.1 Xerostomia associada à radioterapia

A RT em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço traz uma série de complicações por consequência dos efeitos indesejáveis da radiação que, uma vez que se trata de um tratamento não seletivo, afeta células neoplásicas e células saudáveis (CACCELLI; PEREIRA; RAPOPORT, 2009; CHUNG et al., 2016; ACAUAN et al., 2015).

As complicações orais induzidas por radiação são processos patobiológicos complexos e dinâmicos. Há evidências consideráveis de que os efeitos citotóxicos da radiação ionizante são decorrentes das reações físico-químicas que levam à produção de radicais livres (RL). Estes compostos também estariam relacionados como mediadores nas lesões as glândulas salivares (CHUNG et al., 2016; FREIRE et al., 2016).

Assim que é administrada, a radiação gera efeitos diretos ao DNA, induzindo a quebra nas fitas. Simultaneamente, ocorre liberação de RL, e consequente desequilíbrio nas reações de estresse oxidativo, o que desempenha um papel crucial na iniciação do dano celular nas glândulas salivares (CHUNG et al., 2016; FREIRE et al., 2016).

O desenvolvimento da xerostomia depende ainda de múltiplos fatores como a dose e frequência da radioterapia, local e volume irradiado, idade, condições sistêmicas do paciente e tratamentos associados (GAETTI et al., 2015).

Estudos demonstram que os tecidos glandulares são altamente sensíveis a radiação. Doses de 20 Gray (Gy) podem causar redução do fluxo salivar já doses acima de 50Gy são capazes de gerar cessação irreversível deste, levando a um crescente comprometimento nos tecidos bucais, geralmente no primeiro trimestre após o início da radioterapia (GAETTI et al., 2015). Levando em consideração que o tratamento do carcinoma de cavidade oral normalmente exige a administração de 60 a 70Gy, podendo levar a rápido declínio do fluxo salivar durante a primeira semana de radiação, com redução eventual de 95% na região. Após cinco semanas de irradiação,

tanto fluxo estimulado como o de repouso são inibidos, virtualmente cessa e raramente recupera-se completamente (FREIRE et al., 2016).

3.2.2 Xerostomia associada à quimioterapia

A QT é a modalidade de tratamento antineoplásico que possui maior índice de cura e aumento da sobrevida dos pacientes portadores de câncer (ARAUJO et al., 2015). Trata-se de um tratamento fundamentado na administração de fármacos que atuam na fase mitótica das células tumorais a partir da ação citotóxica e indução de morte celular (JESUS et al., 2016).

Essas ações citotóxicas são sistêmicas, ocorrendo nas células tumorais e nas normais, causando danos principalmente aos tecidos da mucosa oral (GONNELLI et al., 2016; ARAUJO et al., 2015). Isso ocorre devido à mucosa oral apresentar um constante processo de renovação celular, tornando-se mais vulnerável aos efeitos das drogas antineoplásicas, onde muitas dessas causam destruição de células em reprodução ativa por afetarem em nível de DNA, ácido ribonucléico (RNA) ou na síntese de proteínas (ARAUJO et al., 2015).

As drogas antineoplásicas podem apresentar efeito direto na mucosa bucal pela secreção das substâncias quimioterápicas na saliva, ou indiretamente pela supressão da produção de células imunes na medula óssea (JESUS et al., 2016). As reações dos medicamentos parecem estar ligadas diretamente à redução da renovação das células na camada basal do epitélio, resultando no aparecimento de descamação, ulceração, inflamação e atrofia (JESUS et al., 2016; HESPANHOL et al., 2010). A exposição da mucosa bucal aos medicamentos parece contribuir para o surgimento de patologias como mucosite, xerostomia e sangramento gengival (HESPANHOL et al., 2010). Em um estudo realizado por Freire et al. (2016), observou-se que os fármacos gencitabina, doxorubicina, fluoruracil e ciclofosfamida, apresentam maior citotoxicidade na cavidade oral.

A xerostomia é uma das manifestações mais comuns associadas a algumas medicações, dentre elas drogas usadas para a quimioterapia antineoplásica como, o paclitaxel, carboplatina, cisplatina e 5-fluorouracil (JESUS et al., 2016; MRAVAK, 2012).

A xerostomia ocorre em virtude da concentração de agentes quimioterápicos na saliva, o que resulta na exposição da mucosa oral à toxicidade (HESPANHOL et al., 2010; MRAVAK, 2012).

Em um estudo recente, no qual foram avaliados 127 pacientes com câncer avançado, a xerostomia foi o 4º sintoma mais relatado (78% dos pacientes). O grau de

xerostomia foi relacionado com o número total de drogas quimioterápicas utilizadas. A xerostomia foi apontada como o 3º sintoma mais perturbador, sendo sua severidade relacionada com desconforto bucal, disgeusia, disfagia e disfonia (FREIRE et al., 2016).

A literatura sugere que os quimioterápicos podem alterar quantitativa e qualitativamente o fluxo salivar e os componentes da saliva, como a amilase salivar e imunoglobulinas A (IgA). Acarretando no aumento da viscosidade e reduzindo o fluxo salivar, conseqüentemente, ocasionando a sensação de boca seca, que promove um desconforto na alimentação e na fonação, predisposição a candidose oral, lesões traumáticas, disfagia e aumento no índice de cáries (JESUS et al., 2016; HESPANHOL et al., 2010).

3.3 Diagnóstico

Para se diagnosticar a xerostomia, o paciente deve passar por uma avaliação clínica criteriosa, que consiste na observação da mucosa bucal, seu estado de hidratação, a existência de saliva sob a língua e seu aspecto macroscópico, se há presença de lesões em tecidos moles, cáries, entre outros (GOULART et al., 2016).

As taxas de fluxo salivar fornecem informações fundamentais sobre a função das glândulas salivares. Para avaliar a secreção e o comprometimento dessas glândulas, foram desenvolvidos diversos métodos, como questionários auto-relatados, medidas funcionais simples como observar se um espelho dental se adere à mucosa bucal ou se um paciente pode mastigar e engolir biscoitos secos sem água, além dos exames de sialometria e cintilografia (GOULART et al., 2016; MASULO et al., 2013).

A sialometria é o exame mais objetivo para avaliar a função e volume de saliva (MASULO et al., 2013). É um método que mede a quantidade de saliva produzida num determinado intervalo de tempo (GOULART et al., 2016). Uma das técnicas de sialometria mais utilizadas consiste na pesagem de dois roletes de algodões, após acomodação dos mesmos por tempo determinado em assoalho bucal. A relação entre o peso inicial e o peso final dos roletes é convertida em mililitros por minuto (ml/min). Outra técnica muito utilizada se dá a partir da estimulação de saliva através da mastigação de um fragmento de parafina. A salivação estimulada e a salivação em repouso podem ser coletadas em um tubo de ensaio de Falcon e posteriormente comparadas de acordo com uma tabela universal (MEMTSA et al., 2017).

Já a cintilografia é um exame que consiste em posicionar o paciente na câmara de cintilação, injetar um fármaco intravenoso como marcador e realizar imagens durante 30 minutos (min). Após 15 min é realizado um estímulo oral, o fármaco

injetado é primeiro concentrado e depois eliminado pelas glândulas salivares avaliando-se assim, a função e excreção do marcador pelas glândulas (GOULART et al., 2016). Apesar de sua eficiência, o custo agregado a esse exame faz com que seja pouco indicado na rotina clínica.

O diagnóstico preciso da xerostomia propõe ainda métodos de avaliação morfológica e funcional, tais como avaliação histológica, tomografia computadorizada, imagem de ressonância magnética (MR) e ultra-sonografia. Como esses métodos são tecnicamente complexos e não fazem parte da realidade em todo o cenário clínico, sua avaliação depende principalmente de auto-relatos do paciente principalmente considerando-se que a xerostomia é um sintoma subjetivo (PLEMONS; AL-HASHIMI; MAREK, 2014).

O diagnóstico precoce da xerostomia possibilita que se estabeleçam estratégias de manejo que favorecem a redução das sequelas proporcionando mais conforto e QoL para os pacientes. Os dentistas são essenciais para diagnosticar e tratar pacientes com xerostomia (FREITAS et al., 2011).

3.4 Manifestações e complicações clínicas associadas à xerostomia

A saliva executa um papel fundamental na manutenção do equilíbrio da cavidade bucal. O pH salivar oscila entre os 6,5-7,4, mantendo-se em níveis adequados devido ao seu sistema tampão (TANASIEWICZ; HIDELBRANDT; OBERSZTYN, 2016). A saliva desempenha diversas funções, como a reparação tecidual, lubrificação da boca, manutenção do pH neutralizando a acidez, formação do bolo alimentar, ação antimicrobiana, antiviral e antifúngica, maturação do esmalte dental e proteção contra desmineralização do mesmo (GOULART et al., 2016).

O primeiro e mais comum sintoma relatado por pacientes afetados pela xerostomia, é o desconforto proveniente da sensação de boca seca, devido ao fluxo salivar reduzido, causado pela função glandular inadequada, por ocasião dos tratamentos antineoplásicos (GOULART et al., 2016; RANDALL et al., 2013). O comprometimento dessas glândulas, facilita a agressão aos tecidos moles, afetando a integridade da mucosa oral, que se encontra desprovida da proteção da lubrificação salivar, proporcionando condições favoráveis para a ocorrência de infecções secundárias (GAETTI et al., 2015; GAETTI et al., 2015; GOULART et al., 2016).

As modificações produzidas nas glândulas salivares incluem degeneração acinosa e adiposa, além de fibrose, com acentuada diminuição do fluxo salivar e aumento da viscosidade da saliva. São observados aumentos significativos nas concentrações de osmolalidade, viscosidade, lactoferrina, proteína, sódio e cloreto

(TANASIEWICZ; HIDELBRANDT; OBERSZTYN, 2016; RANDALL et al., 2013; MOHSIN et al., 2017).

Alterações na composição da saliva decorrentes da terapia antineoplásica, tanto quantitativa como qualitativa, ocasionam fluxo salivar reduzido, diminuição do pH salivar, redução da capacidade tampão, alterações na atividade das amilases e IgA, ocorrendo conseqüente acidificação do meio. Também ocorrem alterações dos diversos eletrólitos como cálcio, potássio, sódio e fosfato. Criando condições favoráveis para a implantação e proliferação de microrganismos bucais, como os *streptococos* do grupo *mutans*, *candida albicans* e *lactobacillus spp*. Dessa forma, tornando os pacientes mais suscetíveis a uma série de patologias como disgeusia, atrofia das papilas linguais, queilite angular, halitose, candidíase, doenças periodontais, desenvolvimento de cáries (GAETTI et al., 2015; GAETTI et al., 2015; TANASIEWICZ; HIDELBRANDT; OBERSZTYN, 2016; RANDALL et al., 2013; MOHSIN et al., 2017).

O aumento na incidência de cáries, frequentemente observado em pacientes xerostômicos, é decorrente do acúmulo excessivo de placa dentária, além de que, pacientes com xerostomia geralmente ingerem alimentos doces e ácidos para aliviar seus sintomas, o que tende a aumentar o risco de cárie dentária (RANDALL et al., 2013).

Pacientes xerostômicos também apresentam dificuldades com a utilização de próteses. A falta de saliva diminui a retenção das próteses, provocando o deslocamento das mesmas, causando desconforto ao paciente (ANDERSON; MEDEIROS; CIAMPONI, 2014).

O desconforto oral pela sensação de boca seca torna-se ainda maior, por afetar a fonação, deglutição e mastigação, comprometendo de forma negativa a QoL do paciente e até mesmo, sua aderência ao tratamento antineoplásicos (GAETTI et al., 2015; GOULART et al., 2016).

3.5 Prevenção e Tratamento

Os cuidados relacionados com a saúde bucal são de indiscutível importância nos períodos pré, trans e pós-tratamento antineoplásico. O ideal para os pacientes oncológicos, é que a avaliação odontológica anteceda o tratamento antineoplásico, prevenindo as principais complicações bucais decorrentes da RT e da QT (VISSINK et al., 2014).

O planejamento do tratamento odontológico deve priorizar a orientação em higiene bucal para um melhor controle de possíveis complicações bucais e controle

das funções estomatognáticas. Deve ser realizado com o objetivo de eliminar fontes de traumas, tais como aparelhos ortodônticos, próteses mal-adaptadas, dentes ou restaurações fraturadas, que possam lesar a mucosa já fragilizada, remoção de dentes sépticos e doença periodontal, evitando-se, assim, processos infecciosos oportunistas (VISSINK et al., 2014).

O tratamento da xerostomia é principalmente paliativo. Pode ser realizado por meio do uso de estimulantes mastigatórios, gustatórios, eletrônicos, substitutos da saliva ou agentes sistêmicos. Métodos alternativos também como a acupuntura são citados como forma de tratamento da xerostomia. Atualmente são utilizados métodos que protegem as glândulas salivares contra a radiação, como cirurgia de transferência das glândulas submandibulares, radioterapia de intensidade modulada (IMRT), terapia com células tronco, entre outros métodos que estão sendo desenvolvidos pra melhoria da qualidade de vida desses pacientes (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015). O principal objetivo do tratamento deve ser o alívio dos sintomas associados à xerostomia bem como, suas complicações (JENSEN et al., 2010).

3.5.1 Prevenção

3.5.1.1 Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)

A IMRT é uma moderna técnica capaz de reduzir os efeitos da radiação sobre os tecidos normais. Comparada com a RT convencional, a IMRT proporciona uma entrega específica da dose de radiação para o tumor poupando os tecidos sadios (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015). É baseada e planejada em um computador que otimiza o tratamento através de softwares de alta tecnologia, os quais permitem que direcione doses maiores no alvo do tumor, diminuindo as doses que são recebidas pelos tecidos saudáveis adjacentes a ele (MASULO et al., 2013).

Nas glândulas salivares, a IMRT pode minimizar a severidade da xerostomia e seus efeitos secundários, uma vez que as glândulas salivares que são poupadas da radiação, recebendo menores doses, tendem a manter a capacidade de se regenerar ao longo do tempo após o tratamento, ao contrário dos tratamentos realizados por radiação convencional (BLANCHARD et al., 2016).

Apesar da alta tecnologia empregada, não se pode usar a IMRT em todos os casos. Tumores que se originam da linha média, ou atravessam a linha média e em casos de metástases do linfonodos, não é possível utilizar essa técnica. Além disso, o custo envolvido no emprego e manutenção desse tipo de equipamento desfavorece sua aplicabilidade, principalmente nos serviços públicos (MASULO et al., 2013).

3.5.1.2 Terapia com prótons de intensidade modulada (IMPT)

A IMPT é um método semelhante à IMRT, utilizado para reduzir a dose de radiação para os tecidos normais, diminuindo significativamente os efeitos colaterais da radiação, entre eles a xerostomia. Apresenta propriedades físicas intrínsecas, que possuem capacidade de reduzir a dose integral entregue aos pacientes, mantendo uma cobertura alvo altamente conformal, diminuindo a toxicidade em comparação RT de fótons atual (RAMAEKERS et al., 2013).

Estudos dosimétricos demonstraram que a IMPT permitiu uma redução de dose para várias estruturas de tecido normais, incluindo as glândulas submandibulares e parótidas, cavidade oral, medula espinhal e tronco encefálico (RAMAEKERS et al., 2013).

A IMPT mostrou-se uma excelente técnica para prevenção da xerostomia, principalmente por poupar as glândulas salivares dos efeitos da radiação. Uma pesquisa usando modelos de risco para o desenvolvimento desta alteração demonstrou a redução de 70% dos efeitos colaterais (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015).

Quando comparada com a IMRT, a IMPT atinge taxas de cura semelhantes (KALUZNY et al., 2013). Em um estudo feito por Ramaekers et al. (2013) comparando as duas técnicas, demonstrou que a ocorrência estimada de xerostomia e disfagia em 12 meses, foi menor para os pacientes submetidos a IMPT. A IMPT também se mostrou mais eficaz para todos os pacientes, porém, é a estratégia mais onerosa.

3.5.1.3 Transferência das Glândulas Salivares

A transferência cirúrgica de glândulas salivares pode ser um método preventivo empregado para evitar ou minimizar a sensação de boca seca. É uma estratégia de gestão quando em um tratamento, todas as glândulas salivares forem incluídas nos campos de radiação (SOOD et al., 2014).

A transferência cirúrgica da glândula submandibular pode ser feita para o espaço submental, se este estiver fora da área de radiação. Essa estratégia apresentou preservação na função da glândula submandibular, e como resultado positivo a redução da xerostomia induzida por radiação sem alterar a intenção oncológica (BLANCHARD et al., 2016; COPPES; STOKMAN, 2011).

Mesmo sendo uma técnica excelente para prevenir a xerostomia, a cirurgia de transferência da glândula submandibular tem a peculiaridade de se tratar de um procedimento cirúrgico invasivo. Deve-se considerar o tempo necessário para a intervenção, a infraestrutura adequada, profissional especializado, além disso, não há benefícios desse procedimento a pacientes sob QT, uma vez que essa modalidade

exerce efeito sistêmico, o que tende a reduzir o número de beneficiados com essa medida (GAETTI et al., 2015).

3.5.1.4 Terapia com células tronco e células estimais

Pesquisas recentes apontam que o transplante de células progenitoras de glândulas salivares é capaz de restaurar a homeostase dos tecidos das glândulas, reverter a hipossalivação e controlar a xerostomia. Essas células progenitoras, necessárias para a manutenção dos tecidos devem ser coletadas antes do tratamento antineoplásico, e após o tratamento são transplantadas para as glândulas salivares afetadas (NEVENS; NUYTS, 2016).

Desde 2004, vem sendo realizados vários estudos em que células estimais das glândulas salivares, submandibulares e parótidas foram transplantadas em modelos animais após a radioterapia (VISSINK et al., 2010).

Uma população de células recentemente reconhecidas, chamadas c-kit+, parecem ter a capacidade de restaurar danos como a função e a morfologia, após a radiação das glândulas salivares de roedores submetidos a tratamentos antineoplásicos. Curiosamente essas células c-kit+ também são encontradas em glândulas salivares humanas e tem o mesmo potencial de regeneratividade, porém, os estudos a respeito deste potencial ainda devem ser aprofundados (VISSINK et al., 2010; ALEVIZOS et al., 2017).

3.5.1.4 Transferência de Genes

A terapia génica pode ser definida como a inserção de um gene funcional em certas células, para corrigir uma disfunção celular ou para induzir uma nova função celular. Atualmente explorada para o tratamento de um vasto conjunto de patologias humanas desde neoplasias, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas (onde se destaca a VIH/SIDA), doenças neurológicas, doenças oftalmológicas, doenças inflamatórias, entre outras. Também na região maxilofacial tem sido estudada para o tratamento do câncer oral, da hipofunção salivar, da xerostomia, da dor orofacial e para a regeneração tecidual (ULLOA; FREDES, 2016).

Uma das aplicações mais relevantes e promissoras da terapia génica em medicina dentária tem como alvo as glândulas salivares. Podem distinguir-se duas grandes áreas de aplicação: prevenção e reparação da hipofunção salivar e xerostomia e produção nas glândulas salivares de proteínas terapêuticas para ação local ou sistêmica (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015).

A terapia genética é considerada uma opção para a hipofunção salivar induzida em pacientes que estão em tratamento oncológico e que sofrem danos nas glândulas salivares (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015; ULLOA; FREDES, 2016).

A transferência de genes para as células podem ser realizadas usando vetores virais e não virais. Na época atual os vetores virais são os mais utilizados, pois levam a uma transferência de gene muito eficiente e produzem altos níveis de proteína transgênica, porém também são considerados problemáticos por apresentarem risco de mutagênese e desencadear respostas imunes inatas, celulares e humorais (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015; ULLOA; FREDES, 2016).

Para as glândulas salivares, dificilmente existem vetores não virais, a transmissão do DNA apresenta menos riscos de segurança, no entanto é ineficiente na transdução das células (TARIQ; JAMSHAD; MAJEED, 2015).

Apesar de que a maioria das pesquisas foram feitas em modelos animais, como roedores, elas também foram feitas em humanos, e mostraram que a transferência de genes é segura e eficaz, e se mostra como uma alternativa de minimizar os efeitos causados da radioterapia melhorando a QoL dos pacientes. No entanto, nenhuma aplicação oral da terapia gênica se encontra pronta para uso clínico rotineiro em humanos, apesar de provado o seu sucesso em estudos animais e de recente evidência de utilidade em ensaios clínicos humanos (ALEVIZOS et al., 2017).

3.5.1.5 Amifostina

A amifostina é um fármaco, conhecido por seu potente efeito citoprotetor. É empregado na redução dos efeitos indesejáveis de certos agentes de QT e da RT, age diminuindo a produção de RL e conseqüente desequilíbrio do estresse oxidativo (VIVES-SOLER; LOPEZ-LOPEZ; JANE-SALAS, 2017).

Após sua administração, a amifostina é transformada em metabólito ativo, por meio da fosfatase alcalina, que penetra no núcleo celular e remove os RL, oxidativos, prevenindo danos aos cromossomos (SASPORTAS et al., 2013; JENSEN et al., 2010). Este metabólito ativo é tomado por células saudáveis onde fornece proteção contra efeitos nocivos da RT e QT, é preferencialmente acumulado em certos tecidos, incluindo as glândulas salivares, tornando-os menos sensível aos danos (JENSEN et al., 2010; BLANCHARD et al., 2016). Exerce sua ação protetora inativando os RL e induzindo anoxia celular, evitando assim o efeito de fixação das lesões moleculares causadas pelo oxigênio (O₂). Sua acumulação em células saudáveis é 100 vezes maior do que em células neoplásicas, devido a ação das fosfatases alcalinas celulares, da vascularização e do pH mais elevado no tecido normal. Dessa forma,

acredita-se que as células do tumor ficam mais expostas aos efeitos deletérios do tratamento e as células saudáveis mais protegidas (GAETTI et al., 2015).

A fim de reduzir a gravidade da xerostomia, a amifostina pode ser usada durante e após a QT e RT. Tem capacidade de fornecer radioproteção direta para as glândulas salivares quando grande parte delas estão envolvidas no campo de radiação²⁸⁻²⁹. Sua administração se dá por via intravenosa com dose diária de 200 miligrama por superfície corpórea (mg / m²) previamente a cada sessão (SASPORTAS et al., 2013; GAETTI et al., 2015; ALEVIZOS et al., 2017). Embora a real amplitude dos benefícios dependa de aspectos particulares de cada paciente e do tratamento instituído, como dose, fracionamento e envolvimento glandular, a amifostina tem demonstrado reduzir a ocorrência da xerostomia nos pacientes irradiados (GAETTI et al., 2015).

Como limitação desse tipo de intervenção deve-se considerar que a administração intravenosa de amifostina é acompanhada por muitos efeitos colaterais. Seu uso é debatido pelos efeitos adversos severos que produz como náuseas, vômitos e hipotensão, além disso, alguns estudos ainda questionam o potencial de proteção às células tumorais. Dessa forma, a controvérsia continua quanto à questão de saber se a amifostina é segura para uso em pacientes oncológicos (ALEVIZOS et al., 2017).

3.5.1.6 Tempol

Tempol é um nitróxido estável que oferece radioproteção seletiva contra os danos das glândulas salivares induzidas por radiação (ALEVIZOS et al., 2017). É um fármaco radioprotetor emergente, administrado de forma sistêmica (intravenosa e subcutânea) ou tópica (bochechos e gel). Possui diversos mecanismos de ação, incluindo imitação de atividade de superóxido dismutase, metais de transição oxidantes e eliminação de RL, sendo considerado um potente antioxidante, capaz de limitar o estresse oxidativo (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015).

Seu potencial radioprotetor foi observado quando administrado 5-10 min antes da radiação (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015). Estudos realizados em ratos apontam que a disfunção das glândulas salivares pode ser consideravelmente reduzida pela administração deste produto. Além disso, o tempol tem tendência a fornecer proteção apenas para glândulas salivares, sem proteger tecido tumoral²⁸. Esses estudos apoiam ainda mais o desenvolvimento de ensaios clínicos sobre o uso de tempol em humanos para prevenção da xerostomia (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015; ALEVIZOS et al., 2017).

3.5.1.7 Fatores de Crescimento

Alguns tratamentos preventivos da xerostomia, incluem administração sistêmica de fatores de crescimento como fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) ou fator de crescimento de queratinócitos (KGF). Em estudos, ambos os fatores foram aplicados em ratos e mostraram proteger as glândulas salivares, preservando suas funções através de dois mecanismos possíveis: aumentar a sobrevivência e proliferação de células acinares salivares e células estaminais e suprimir a apoptose dessas células (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015).

A administração do fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1), mostrou reduzir a apoptose induzida pelos tratamentos antineoplásicos e preservar a função das glândulas salivares, propondo uma relação causal entre a apoptose e a disfunção salivar (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015; ALEVIZOS et al., 2017).

O uso de fator de crescimento de queratinócitos (KGF), administrado por via subcutânea, previamente ou logo após a QT ou RT, demonstrou reduzir a hipossalivação. Sua administração pós-RT, provocou um crescimento acelerado do grupo de células progenitoras/estaminais que sobreviveram ao tratamento de irradiação (ALEVIZOS et al., 2017).

A *Food and Drug Administration* (FDA) não aprovou as injeções de fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) em seres humanos para várias aplicações importantes, como diabetes e esclerose lateral amiotrófica, parecendo ser improvável receber a aprovação para o tratamento com xerostomia. Além de que são necessários mais estudos acerca da utilização de fatores de crescimento como um agente preventivo para a xerostomia (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015).

3.5.2 Estratégias de Tratamento

3.5.2.1 Toxina Botulínica

A aplicação intraglandular de toxina botulínica vem sendo investigada e seus resultados demonstram ser um promissor tratamento farmacológico emergente para xerostomia induzida pelos tratamentos antineoplásicos. O mecanismo de ação deste tratamento ainda não é claro, aparentemente, a toxina botulínica reduz a atividade secretória da glândula, por reduzir a estimulação nervosa sobre a mesma, diminuindo a sensibilidade dos tecidos acinares à QT e RT (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015; GAETTI et al., 2015). Ocorre desnervação transitória das glândulas salivares, estando

associada à secreção salivar reduzida, alterações estruturais e funcionais, atrofia e quantidades reduzidas de grânulos de tory das células acinares (SOOD et al., 2014).

Estudos realizados em modelos animais demonstram que quando aplicada a injeção de toxina botulínica antes da RT, pode levar à involução glandular temporária, que leva à redução da produção de saliva durante a RT, evitando a concentração de radiação onde se encontram os solutos inorgânicos da saliva, o que pode reduzir significativamente a sensibilidade à radiação (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015; SOOD et al., 2014). Além disso, a toxina botulínica mostrou aumentar a resposta tumoral à radioterapia, sugerindo que este tratamento não teria o risco de proteção ao tumor (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015).

Como a toxina botulínica já é uma droga aprovada pela FDA para muitas aplicações, os clínicos provavelmente estarão inclinados a prescrever esse tipo de tratamento citoprotetor, mas ainda não existem protocolos estabelecidos experimentalmente para sua utilização clínica (PEREIRA; SILVA; SANTOS, 2015; GAETTI et al., 2015).

3.5.2.2 Acupuntura

A acupuntura foi originada na China há mais de três mil anos. Consiste na inserção de agulhas em pontos específicos do corpo, chamados acupontos, que estão em íntima relação com nervos, vasos sanguíneos, tendões, periósteos e cápsulas articulares. Assim são possíveis, estimulações diretas ao sistema nervoso central. A acupuntura visa regular as funções físicas, psíquicas, mentais e espirituais, obtendo o equilíbrio energético (SAITO et al., 2012).

O estímulo nos acupontos tem capacidade de aumentar a liberação de CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) das terminações nervosas do sistema nervoso autônomo e sensorial elevando, dessa forma, o fluxo salivar (GOULART et al., 2016).

Um estudo feito por Ghazzaoui et al. (2016) sugere que a acupuntura influencia o sistema nervoso autônomo, o qual estimula as glândulas salivares, a liberar quantidades aumentadas de neuropeptídeos que, por sua vez, podem causar dilatação dos vasos sanguíneos e aumento da secreção salivar. Foi possível constatar que os pacientes submetidos à acupuntura tiveram um aumento na produção de saliva e conseqüentemente aumento do fluxo sanguíneo (GOULART et al., 2016).

A acupuntura é aplicada de maneira integral e dinâmica podendo ser usada isoladamente ou de forma integrada a outros recursos terapêuticos. O tratamento de

acupuntura deve ser mantido por pelo menos seis meses e seus efeitos demonstram durar por até 3 anos (BLANCHARD et al., 2016; JENSEN et al., 2010).

É comprovado que a acupuntura traz benefícios no tratamento de indivíduos com xerostomia (GOULART et al., 2016). A estimulação da capacidade de secreção salivar pela acupuntura mostrou resultados promissores em pacientes que estão ou irão realizar RT de cabeça e pescoço. Dentre os benefícios da acupuntura nos pacientes com xerostomia, estão o aumento no fluxo salivar, melhoria durante a alimentação, fala e na qualidade do sono, proporcionando uma melhor QoL a esses pacientes (SAITO et al., 2012; PALMA et al., 2017).

3.5.2.3 Laser de baixa potência

Os efeitos tardios da RT e QT são cada vez mais abordados, considerando aumento da expectativa de vida de pacientes oncológicos. Uma possível abordagem de tratamento eficaz para a hipossalivação e xerostomia, é a terapia com laser de baixa potência (DABIC et al., 2016; SALEH et al., 2014).

A luz do laser de baixa potência tem demonstrado eficácia no tratamento de inúmeras complicações ou doenças, por possibilitar biomodulação do metabolismo celular, analgesia e efeitos anti-inflamatórios, sem efeitos mutagênicos e foto térmicos (DABIC et al., 2016; SALEH et al., 2014). Seus efeitos com base na modulação de metais metabólicos, bioquímicos e processos foto físicos, transformam a luz do laser em energia útil para as células (SILVA et al., 2016; SALEH et al., 2014)

Acredita-se melhorar a microcirculação local, induzir a proliferação celular glandular, aumentar a respiração celular, produção de adenosinotriphosfato (ATP), síntese de proteínas e nível de cálcio intracelular. Por ser uma técnica não invasiva, de custo acessível e facilidade de aplicação, poderia estar disponível na rotina clínica dos serviços oncológicos (DABIC et al., 2016; SALEH et al., 2014; SILVA et al., 2016).

No entanto, na literatura ainda há controversa sobre o laser de baixa potência, enquanto alguns estudos sugerem que o laser seria capaz de aumentar a produção residual de saliva ou diminuir a sensação de boca seca, outros autores referem obter apenas melhorias não significativas (DABIC et al., 2016; GAETTI et al., 2015; SALEH et al., 2014; SILVA et al., 2016).

Contudo, levando em consideração que essa intervenção é eficiente para a atenuação da hipofunção salivar, após os tratamentos antineoplásicos, e pode fazer a manutenção do fluxo salivar dentro da normalidade, a laserterapia é muito desejada pelos pacientes e pode ofertar um menor impacto dos tratamentos de QT e RT na QoL

dos pacientes (DABIC et al., 2016; GAETTI et al., 2015; SALEH et al., 2014; SILVA et al., 2016).

3.5.2.4 Sialogogos/ substitutos salivares

Sialogogos caracteriza qualquer forma de estimulação salivar, promovendo a função das glândulas salivares, conseqüentemente aumentando seu fluxo de saliva (JENSEN et al., 2010). Os estimulantes e substitutos salivares são usados como alternativas para o controle dos sintomas da xerostomia já instalada (SOUSA et al., 2014).

O efeito dos sialogogos pode ser alcançado por estimulação gustativa, mastigatória ou pelo uso de medicação (JENSEN et al., 2010).

A forma gustativa se dá pela ingestão de frutas cítricas como, a maçã e a pera, ou pela utilização de líquidos simples como soluções de bicarbonato, água com gotas de limão, chá de camomila, soro fisiológico ou contendo peróxido de hidrogênio (MONTANUCI et al., 2013). A estimulação da saliva também pode ser conseguida ao chupar comprimidos de Vitamina C. Porém, o uso de água com limão e comprimido de Vitamina C, apresenta ação erosiva que pode causar desconforto na mucosa bucal e gástrica (SOUSA et al., 2014).

Já na estimulação mastigatória, são preconizadas as gomas de mascar sem açúcar, essas normalmente não possuem efeitos adversos (MONTANUCI et al., 2013). O uso de gomas de mascar aumenta o fluxo salivar pelo estímulo mastigatório e gustativo. A utilização de goma de mascar aumenta a capacidade tampão da saliva pelo aumento do fluxo salivar, essa elevação do fluxo salivar, na ausência de uma produção significativa de ácidos, como ocorre nas gomas adoçadas com sorbitol e xilitol, aumenta o pH da saliva e do biofilme, mantendo os níveis do pH⁴. São contra indicações para o uso das gomas de mascar os pacientes edêntulos, indivíduos com próteses mal adaptadas, indivíduos que apresentam disfunção temporomandibular (DTM) e aqueles que apresentem intolerância aos componentes da goma. As gomas de mascar promovem elevação do fluxo salivar imediato e duradouro (CHARALAMBOUS, 2017).

Outra intervenção não-farmacológica é a massagem da glândula parótida, empregada para reduzir o dano nas glândulas salivares, reduzindo a acumulação de iodo radioativo (CHARALAMBOUS et al., 2017).

Uma nova alternativa para o controle da xerostomia é o uso do mel de tomilho que se apresenta como uma linha de gel de própolis. Acredita-se que a presença do

mel na cavidade oral tenha um efeito sialagogo, estimulando as glândulas salivares para que produzam mais saliva, devido à alta concentração de açúcar contida no mel (AGBO-GODEAU et al., 2017).

Existe uma longa lista de sialogogos farmacológicos, mas apenas dois fármacos são aprovados pelo FDA para o tratamento da xerostomia: pilocarpina e cevimelina (SASPORTAS et al., 2013).

A pilocarpina é uma alcalóide natural com ampla gama de alvos biológicos, que age como um imitador parasimpático, sendo um agonista não seletivo dos receptores muscarínicos, imita sinais nervosos indutores de saliva, estimulando a função glandular, de modo que não bloqueie o efeito da QT e RT. O efeito benéfico desta droga depende da dose recebida pelas glândulas. Está disponível em comprimidos de 5 miligrama (mg), é administrado por via oral de três a quatro vezes ao dia, uma dose de 5-10 mg a cada 8 horas (dose diária máxima de 30 mg). A incidência de efeitos adversos depende da dose, sendo estes derivados do efeito colinérgico: sudorese, náuseas, epifora, dor abdominal, vermelhidão facial, aumento da frequência urinária, diarreia, broncoespasmo, hipotensão e bradicardia (SASPORTAS et al., 2013, GAETTI et al., 2015).

Seus efeitos em pacientes irradiados permanecem em discussão. Em um estudo realizado por Gaetti Jardim Júnior et al. (2015), evidenciou-se que a sensação de secura bucal pode ser significativamente reduzida, mas evidências objetivas sugerem que os efeitos da pilocarpina podem ter apenas discreto benefício sobre a salivação. Já em estudos realizados por Sasportas et al. (2013), demonstrou que, embora o aumento do fluxo salivar tenha sido mostrado, pode não haver diferença na percepção subjetiva da xerostomia. Além disso, a pilocarpina parece ser mais eficaz se administrada no pré-tratamento com RT, e na pós-irradiação, então poderia ter um efeito preventivo.

Sousa et al. (2014) relatou que a pilocarpina aplicada ou ministrada antes da RT possui ação protetora e preventiva para as glândulas salivares, reduzindo a xerostomia pós-irradiação e otimizando a terapia. Quando a pilocarpina é ministrada apenas após ou durante a RT, não promove grandes resultados, com baixa porcentagem de sucessos no que diz respeito ao aumento do fluxo salivar, entretanto, os sintomas da xerostomia são minimizados.

Como propriedades estimulantes esses sialogogos são de curta duração e seus efeitos positivos desaparecem assim que o paciente interrompe o tratamento, então essas drogas precisam ser tomadas durante a vida inteira de um paciente. Devido ao seu efeito colinérgico, essas drogas possuem contra-indicações como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, epilepsia,

hipertireoidismo, glaucoma, úlcera gástrica e doença de Parkinson (CHARALAMBOUS et al., 2017).

Quando a função salivar for nula, ela não poderá ser estimulada. Nestes casos devem ser utilizados substitutos da saliva para umedecer a boca. O emprego de substitutos da saliva natural em pacientes que não respondem à farmacologia, estimulação gustativa ou mastigatória, objetiva minimizar os efeitos da xerostomia sobre o aparelho estomatognático. Substitutos da saliva demonstraram ser úteis para aliviar a xerostomia. Eles são feitos com pH neutro, possuem eletrólitos em concentração semelhante à saliva natural, assemelham as propriedades físicas das glicoproteínas e antibacterianas. São comercializados sob a forma de géis hidratantes, enxaguatórios bucais ou pulverizadores (CHARALAMBOUS, 2017).

Esses substitutos são compostos a base de carboximetilcelulose e a base de mucina. Devem ser utilizados antes das refeições e antes de dormir, de acordo com a necessidade do paciente, podendo estender o seu uso, repetindo várias vezes ao dia⁴. Os produtos à base de mucina são mais efetivos, melhor tolerados e têm uma duração maior, são particularmente benéficos em pacientes irradiados (MONTANUCI et al., 2013). Porém, vale a pena tentar diferentes tipos de substitutos da saliva em um paciente específico para selecionar o mais eficaz (ALEVIZOS et al., 2017). A principal desvantagem dos substitutos da saliva é a menor duração do alívio que eles fornecem⁵⁰. Existem muitos produtos no mercado, tais como: Bucalsone®, Bucohidrat®, Biotene®, Moi-STIR®, Kote® Boca, Oral Balance®, Salivart®, Xero-Lube, Xerostom®, Kin Hidrat, On Care, Xerolacer, Salivan, Halicare, Bioextra. Estes possuem diferentes composições e formas de apresentação que devem ser considerados na sua indicação (ALEVIZOS et al., 2017).

Os sialogogos e os substitutos salivares são alternativas para o tratamento da xerostomia. É importante ressaltar que para haver produção normal de saliva, o paciente precisa estar hidratado, portanto, o aumento da ingestão hídrica é fundamental. A prescrição deste tipo de tratamento deve ser guiada de acordo com a necessidade e aceitabilidade do paciente (MONTANUCI et al., 2013; ALEVIZOS et al., 2017)).

4. Considerações finais

Nessa revisão conseguimos abordar informações sobre a xerostomia ou a sensação de “boca seca” que afeta tanto os tratamentos como a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

A busca por agentes protetores contra os efeitos nocivos dos tratamentos antineoplásicos, continua sendo um desafio para os cirurgiões dentistas, as formas de prevenção atualmente desenvolvidas tem se mostrado eficazes, porém, apresentam limitações como custos, efeitos colaterais, pesquisas mais aprofundadas em modelo animal e ensaios clínicos.

Os tratamentos mostram resultados positivos no aumento da produção de saliva e na diminuição da sensação da xerostomia. Esses tratamentos devem ser realizados por um longo período de tempo, alguns podem durar por toda a vida do paciente.

Concluimos que o tratamento da xerostomia é multidisciplinar envolvendo vários profissionais da área da saúde, e que atualmente existem vários métodos preventivos e de tratamento que minimizam os danos causados pela xerostomia.

REFERENCIAS

ACAUAN MD, FIGUEIREDO MAZ, CHERUBINI K, GOMES APN, SALUM FG. Radiotherapy-induced salivary dysfunction: Structural changes, pathogenetic mechanisms and therapies. *Archives Of Oral Biology*. 2015;60(12):1802-1810. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.09.014

AGBO-GODEAU S, GUEDJ A, MARÈS S, GOUDOT P. Sécheresse buccale (xérostomie). *La Presse Médicale*. 2017;46(3):296-302. doi: 10.1016/j.lpm.2017.02.004

ALEVIZOS I, ZHENG C, COTRIM AP, LIU S, MCCULLAGH L, BILLINGS ME, et al. Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction. *Gene Ther*. 2017; 24(3): 176–186. doi:10.1038/gt.2016.87

ANDERSON L, MEDEIROS FB, CIAMPONI AL. Cuidados odontológicos em pacientes oncológicos. *Onco&*. 2014:24-25.

ARAUJO TLC, MESQUITA LKM, VITORINO RM, MACEDO AKMN, AMARAL RC, SILVA TF. Manifestações bucais em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. *Rev Cubana Estomatol*. 2015;52(4):16-21.

BLANCHARD P, GARDEN AS, GUNN GB, ROSENTHAL DI, MORRISON WH, HERNANDEZ M, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer – A case matched analysis. *Radiotherapy And Oncology*. 2016; 120(1):48-55. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.022

CACCELLI EMN, PEREIRA MLM, RAPOPORT A. Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*. 2009; 38(2):80-83.

CHARALAMBOUS A. Seeking optimal management for radioactive iodine therapy-induced adverse effects. *Asia-pacific Journal Of Oncology Nursing*. 2017; 4(4): 319-322. doi: 10.4103/apjon.apjon_23_17

CHARALAMBOUS A, LAMBRINO E, KATODRITIS N, VOMVAS D, RAFTOPOULOS V, GEORGIU M, et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. *European Journal Of Oncology Nursing*. 2017; 27:1-8. doi: 10.1016/j.ejon.2017.01.001

CHUNG MK, KIM DO H, AHN YC, CHOI JY, KIM EH, SON YI. Randomized trial of Vitamin C/E complex for prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 155:423–430. doi: 10.1177/0194599816642418

COPPE RP, STOKMAN MA. Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage. *Oral Diseases*. 2011;17(2):143-153. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01723.x

DABIĆ DT, JURIŠIĆ S, BORAS VV, GABRIĆ D, BAGO I, VRDOLJAK DV. The effectiveness of low-level laser therapy in patients with drug-induced hyposalivation: a pilot study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2016; 34(9): 389-393. doi: 10.1089/pho.2016.4109

DEASY JO, MOISEENKO V, MARKS L, CHAO C, NAM J, EILSBRUCH A. Radiotherapy Dose-Volume Effects on Salivary Gland Function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(30):58-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090

FREIRE AAS, HONORATO PSM, MACEDO SB, ARAÚJO CS. Manifestações bucais em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico no hospital de câncer do acre bucal. *Journal of amazon health science*. 2016; 2(1):1-21.

FREITAS DA, CABALLERO AD, PEREIRA MM, OLIVEIRA SKM, SILVA GP, HERNÁNDEZ CIV. Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev. Cefac*. 2011; 13(6):1103-1108.

GAETTI JARDIM JÚNIOR E, SOUZA FRN, DIAS N, JESUS KG, SCHWEITZER CM. Xerostomia em pacientes irradiados. *Rev. Visão Universitária*. 2015;3(1):31-54.

GAETTI JARDIM JÚNIOR E, SOUZA FRN, VIEIRA APM, RANIERI RV, SCHWEITZER CM. Xerostomia e outros efeitos colaterais da radioterapia de cabeça e pescoço em uma população sem tratamento odontológico prévio. *Rev. Visão Universitária*. 2015;3(1):90-108.

GHAZZAOUI SF, ROMANO LTC, GONNELLI FAS, PALMA LF. Acupuntura para xerostomia e hipofluxo salivar: revisão de literatura. *Rev. bras. odontol*. 2016; 73(4): 340-343. doi:10. 18363/rbo.v73n4.p.340

GONNELLI FAS, PALMA LF, GIORDANI AJ, DEBONI ALS, DIAS RS, SEGRETO RA, et al. Laser de baixa potência para prevenção de hipofluxo salivar em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço após radioterapia e quimioterapia. *Radiol Bras*. 2016;49(2):86–91.

GOULART JD, ALMEIDA JC, LEARDINI JMS, SILVA JF, ABRAHÃO JMB, SILVA JB, et al. Xerostomia e suas causas na Odontologia. *Rev. Eletrônica Acervo Saúde*. 2016;3:99-103.

HESPANHOL FL, TINOCO BEM, TEIXEIRA HGC, FALABELLA MEV, ASSIS NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15(1):1085-1094.

Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro; 1996-2017. [atualizado 2017; citado 2017 mai. 3]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>.

JENSEN SB, PEDERSEN AM, VISSINK A, ANDERSEN E, BROWN CG, DAVIES AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1061–1079. doi:10.1007/s00520-010-0827-8

JESUS LG, CICHELLI M, MARTINS GB, PEREIRA MCC, LIMA HS, MEDRADO ARAP. Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. *Revista da Faculdade de Odontologia*. 2016;21(1):130-135.

MASULO LJ, MUÑOZ ISS, COSTA DR, MACIEL TSM, NICOLAU RA. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento – revisão de literatura. XVII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica – UNIVAP. 2013.

MEMTSA PT, TOLIA M, TZITZIKAS I, BIZAKIS J, GOMBAKI KP, CHARALAMBIDOU M, et al. Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Molecular And Clinical Oncology*. 2017;6:789-793. doi: 10.3892/mco.2017.1200

MOHSIN AHB, REDDY V, KUMAR P, SAMEE S. Aloe vera for dry mouth denture patients – palliative therapy. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*. 2017; 11(6):20-23. doi: 10.7860/JCDR/2017/25084.10036

MONTANUCI LMGM, VOLPATO LER, FRANÇA DCC, AGUIAR SMHCA, MACHADO MAAM. Efeito de diferentes gomas de mascar sobre o pH salivar de crianças. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2013;13(1):23-29. doi: 10.4034/PBOCI.2013.131.04

MRAVAK-STIPETIĆ M. Xerostomia - diagnosis and treatment. *Medical Sciences*. 2012;38(1):69-91.

NEVENS D, NUYTS S. The role of stem cells in the prevention and treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer Medicine*. 2016; 5(6):1147-1153. doi: 10.1002/cam4.609

PALMA LF, GONNELLI FAS, MARCUCCI M, DIAS RS, GIORDANI AJ, SEGRETO RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life

in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers In Medical Science*. 2017; 32(4):827-832. doi: 10.1007/s10103-017-2180-3

PEREIRA MSS, SILVA BO, SANTOS FR. Acupuntura: terapia alternativa, integrativa e complementar na Odontologia. *R. CROMG*. 2015;16(1):19-26.

PLEMONS JM, AL-HASHIMI I, MAREK CL. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(8):867–873.doi: 10.14219/jada.2014.44

RAMAEKERS BLT, GRUTTERS JPC, PIJLS-JOHANNESMA M, LAMBIN P, JOORE MA, LANGENDIJK JA. Protons in Head-and-Neck Cancer: Bridging the Gap of Evidence. *International Journal Of Radiation Oncology* biology* physics*. 2013;85(5):1282-288. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.006

RANDALL K, STEVENS J, YEPES JF, RANDALL M, KUDRIMOTI M, FEDDOCK J, et al. Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 115(6):772-779. doi: 10.1016/j.oooo.2013.01.006

SAITO LT, SILVÉRIO-LOPES S, PONTES SRB, SULIANO LC. Acupuntura sistêmica no tratamento de xerostomia decorrente do uso de anti-hipertensivos: estudo de casos. *Rev Bras Terap e Saúde*. 2012;3(1):9-13. doi: 10.7436/rbts-2012.03.01.02

SALEH J, FIGUEIREDO MAZ, CHERUBINI K, BRAGA-FILHO A, SALUM FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomedicine And Laser Surgery*. 2014;32(10):546-552. doi: 10.1089/pho.2014.3741

SASPORTAS LS, HOSFORD AT, SODINI MA, WATERS DJ, ZAMBRICKI EA, BARRAL JK, et al. Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(1):37–51. doi: 10.1016/j.oooo.2013.02.017

SILVA IJO, ALMEIDA ARP, FALCÃO NC, FREITAS JUNIOR AC, BENTO PM, QUEIROZ JRC. Hipossalivação: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Bahiana*

de *Odontologia*.2016;7(2):140-146. doi:10.17267/2238-2720revbahianaodonto.v7i2.856

SOOD AJ, FOX NF, O'CONNELL BP, LOVELACE TL, NGUYEN SA, SHARMA AK, et al. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. 2014; 50(2):77-83. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.10.010

SOUSA NB, FREITAS HV, ALMEIDA-JUNIOR LJS, LOPES FF, CRUZ MCFN. Abordagem crítica sobre as terapias de estimulação do fluxo salivar (TEFS). *Rev Pesq Saúde*. 2014;15(1):245-248.

TANASIEWICZ M, HILDEBRANDT T, OBERSZTYN I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Advances In Clinical And Experimental Medicine*. 2016;25(1):199-206. doi: 10.17219/acem/29375

TARIQ A, JAMSHAD M, MAJEED I. Xerostomia: post radiation management strategies. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 2015;4(3):35-47.

TARTARI RF, BUSNELLO FM, NUNES CHA. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. *Rev. Bras. de Cancerologia*. 2010; 56(1):43-50.

ULLOA JP, FREDES F. Manejo actual de la xerostomia. *Ver. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2016;76: 243-248. doi: 10.4067/S0718-48162016000200017

VISSINK A, MITCHELL JB, BAUM BJ, LIMESAND KH, JENSEN SB, FOX PC, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(4):983–991. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.052

VISSINK A, VAN LUIJK P, LANGENDIJK JA, COPPES RP. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Diseases*. 2014;21(1):1-10. doi: 10.1111/odi.12222

VIVES-SOLER A, LÓPEZ-LÓPEZ J, JANÉ-SALAS E. Xerostomia y radioterapia de cabeza y cuello: actualización. *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21(1):26-32. doi: 10.1016/j.rccan.2016.06.001

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Letícia de Freitas Cuba Guerra

leticiacuba@prof.unipar.br

45 998203447

Faculdade de Odontologia – UNIPAR

Avenida Júlio Assis Cavalheiro 2000

Bairro Industrial

85601-000

Francisco Beltrão/PR

DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL

Os autores do declaram que não há uso de plágio ou outros meios para a elaboração deste artigo, sendo proprietários das ideias nele constantes, quando não fazendo as devidas citações.


Kiany Claudia de Costa
CPF: 097.495.879-44


Tainara Barbieri
CPF: 060.748.589-60


Letícia de Freitas Cuba Guerra
CPF: 018.476.100-43
Autor responsável