

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

RAONY MÔLIM DE SOUSA PEREIRA

Efeito de uma formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: estudo randomizado, controlado, duplo-cego e *crossover*

Ribeirão Preto

2017

RAONY MÔLIM DE SOUSA PEREIRA

Efeito de uma formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: estudo randomizado, controlado, duplo-cego e crossover

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Área de Concentração: Reabilitação Oral

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Pedrazzi

Ribeirão Preto

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original se encontra disponível na Unidade que aloja o Programa

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central do Campus USP –

Ribeirão Preto

Pereira, Raony Môlim de Sousa

Efeito de uma formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: estudo randomizado, controlado, duplo-cego e crossover / Raony Môlim de Sousa Pereira; orientador, Vinícius Pedrazzi. – 2017

146p. : il. ; 30cm + 2 CD-ROM

Tese (Doutorado em Odontologia (Reabilitação Oral)) – Programa de Pós-graduação em Odontologia (Reabilitação Oral), Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto, 2017.

Versão corrigida

1. Pilocarpina 2. Xerostomia 3. Qualidade de vida 4. Radioterapia 5. Câncer de cabeça e pescoço.

PEREIRA RMS. Efeito de uma formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: estudo randomizado, controlado, duplo-cego e crossover [doutorado]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2017.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Presidente da Banca Examinadora: _____

Dedicatória

Dedico...

À **Deus**, autor de tudo que vivo, pelo dom da vida, por me guiar a cada instante, e nunca me desamparar, principalmente nos momentos mais difíceis. Sem a Tua presença na minha vida nada sou! A Ti toda honra, glória e louvor!

Aos meus pais, **Genésio Filho (Môlim) e Vanderlúcia Viana**, fonte de inspiração para tudo que almejo, pela confiança e suporte incessáveis durante toda a minha formação educacional;

Aos meus irmãos, **Ícaro, Leonan e Myhtra**, grandes companheiros que me ajudam a evoluir a cada dia, e me fazem crer na força da amizade;

Aos meus avós, **José Perbório, Raimunda Viana (Duquesa), Genésio Oliveira (in memorian), Neomísia Pereira**, e demais familiares pelo incentivo constante e por sempre acreditarem no meu potencial.

Aos **participantes do estudo**, que diante da fragilidade decorrente do tratamento antineoplásico me transmitiram grandes lições de vida, me mostraram o verdadeiro valor da vida, e depositaram toda a confiança em nossa equipe de trabalho na esperança de uma possível melhoria na qualidade de vida. Sem o "sim" de vocês não seria possível a concretização deste estudo.

Agradecimentos especiais

Agradeco...

Ao **Prof. Dr. Vinicius Pedrazzi**, por ter me acolhido como orientado, amigo e filho. Pelo incentivo e confiança depositados em todas as atividades que me propus. Por me inspirar a ser um profissional dedicado, prudente, e sobretudo sensível para com os alunos e pacientes. Trabalhar contigo durante o doutorado me fez evoluir bastante como pesquisador, clínico e ser humano! Não existem palavras para expressar a minha gratidão!

À **Profa. Dra. Camila Tirapelli**, por ter me acolhido na FORP/USP, investindo grandemente na minha carreira acadêmica. Pelos conhecimentos compartilhados durante todo este período em que trabalhamos juntos, desde a pesquisa de treinamento técnico. Além das inúmeras oportunidades que me proporcionou. Muito obrigado é muito pouco para manifestar minha gratidão!

Agradecimientos

Agradeço...

À **Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP/USP**, por me proporcionar realizar o sonho de cursar uma pós-graduação de excelência na melhor instituição do país. Nas pessoas da **Profa. Dra. Léa Assed Bezerra da Silva** e do **Prof. Dr. Arthur Belém de Novaes Júnior**, agradeço a todos que fazem parte desta escola;

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES**, pela concessão da bolsa de doutorado que me auxiliou durante este período da pós-graduação;

À **Profa. Dra. Ana Carolina Motta**, pela amizade, por ter aberto as portas da FORP/USP quando eu ainda cursava a graduação, me permitindo vivenciar pesquisa e extensão nesta escola, além de continuar como uma importante colaboradora para o meu crescimento profissional;

Ao **Dr. Leandro Dorigan**, por viabilizar o acesso ao Ambulatório de Odontologia do HCFMRP/USP e pela grandiosa colaboração durante a pesquisa;

Na pessoa da **Sra. Luzia**, manifesto minha gratidão a toda a equipe (Dentistas, residentes e TSB's) do Ambulatório de Odontologia do HCFMRP/USP pela disponibilidade e acolhida;

Ao **Prof. Dr. Lívio Nunes**, a **Ms. Laisa Sá**, ao **Dr. Giuliano Santos** e toda a equipe da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UFPI envolvida no processo de desenvolvimento e patente do spray de pilocarpina, que nos impulsionou a tornar real este estudo;

Ao **Prof. Dr. Osvaldo de Freitas** e a **Dra. Maíra Peres**, por se doarem na modificação da formulação original e na produção dos sprays, tornando viável o uso aos nossos pacientes;

Aos amigos **Ms. Mônica Bastos**, **Thiago Longhini** e **Paulo Henrique Viana**, pela disponibilidade em ajudar-me, e pela valiosa colaboração durante a avaliação dos pacientes, tabulação dos dados e busca de artigos;

À **Dra. Ana Paula Macedo**, pelo suporte, atenção, disponibilidade e grandiosa colaboração durante a análise dos resultados;

Ao **Prof. Dr. Ricardo Faria** e à **Profa. Dra. Rossana Antunes**, manifesto minha gratidão ao incentivo e conhecimento recebido de todos os docentes do Programa de Pós-graduação em Odontologia (Reabilitação Oral);

Às secretárias do Departamento de Materiais Dentários e Prótese, **Fernanda Talita, Regiane Tirado** e **Denise Gonçalves**, pela atenção e agilidade em todos os momentos;

Às secretárias da pós-graduação da FORP/USP, **Mary Possani** e **Rosana Margareth**, pela eficiência e disponibilidade sempre que as recorri;

Na pessoa do **TPD Júlio César Matta**, a disponibilidade e ensinamentos de todos os TPD's e demais funcionários do Departamento de Materiais Dentários e Prótese da FORP/USP;

À Assistente Social **Renata Cristina**, pela amizade e por sempre estar acessível como profissional e amiga. E a sua família pelo acolhimento;

À **Karen Pintado**, a pequena-gigante mulher que Deus me presenteou com a sua amizade logo quando cheguei a Ribeirão Preto. Muitíssimo obrigado pela disponibilidade e presença na minha vida acadêmica e pessoal. Te levarei sempre comigo independente das fronteiras internacionais;

À irmã que Deus me deu, **Tábata Larissa**, por ser uma grande incentivadora na minha vida acadêmica desde a primeira vez que estive na FORP/USP. Por estar sempre presente, me ajudando, incentivando e intercedendo por mim;

Aos colegas / amigos(as) da Pós-graduação em Reabilitação Oral, **Ana Beatriz Vilela, Ana Carolina Roque, Bruna Tonin, Carla Gabaldo, Cecília Vasconcelos, Denise Tornavoi, Frank Lucarini, Glenda Vasconcelos, Mariana Valente, Maurício Provinciatti, Millena Rocha, Paulo Calefi, Rafael Hayaxibara, Renata Morais, Thalisson Saymo** e **Wendel Teixeira**, pelos momentos de descontração e trocas de experiências durante a nossa formação acadêmica na FORP/USP;

Aos "manos do apê", **Douglas Silva** e **Jorge Sanchéz**, pelo convívio, companheirismo e amizade durante a minha estada em Ribeirão Preto;

Aos amigos-irmãos **Raul Orlandin, Eduardo Franco, Isabella Almeida, Michelle Fraga e Fernando Motta**, minha gratidão a todos do Grupo de Oração para Jovens Carisma, do Ministério Universidades Renovadas e do Opus Dei, pelas orações, pela acolhida e por serem meus companheiros na vida cristã.

Aos Sacerdotes-amigos, **Pe. Alessandro Tenan, Fr. André Pereira, Pe. Augusto Dantas, Pe. Edgard Rosse** e **Fr. Márcio Ponzilacqua**, pelas orações, direcionamentos espiritual e amizade;

Aos amigos que Ribeirão Preto me presenteou, **Jô Santos, Miriane Bittencourt, Cristiano Nakao e família, Talita Hayaxibara, Douglas Santos, Reinaldo Dias, Bruno Crozeta, Isabela Lima, Isadora Vilarinho, Aline Scharr e Manhal Alkhazendar**, obrigado pelo suporte desde os primeiros momentos que estive nesta cidade. Sem a existência de vocês, minha vida aqui não seria a mesma;

Aos amigos(as), **Rosineide Candeia, Ângela Ferraz, Carlos Falcão, Carla Ohana e Monalisa Paiva**, minha eterna gratidão à "Família UESPI" por serem grandes incentivadores e torcerem sempre pelo meu sucesso;

Ao amigo e Professor **Marconi Raphael**, pelo incentivo e oportunidades proporcionadas neste momento de ingresso na carreira docente, abrindo as portas da vida acadêmica no meu estado (Piauí);

Na pessoa da **Dra. Sandra Marina**, aos colegas (dentistas, ASB's e demais funcionários) da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) do Hospital Geral do Promorar (Teresina-PI) pela flexibilidade, compreensão e cortesia durante a reta final do doutorado;

À cidade de **Ribeirão Preto** por me acolher, fazendo-me sentir um verdadeiro ribeirão-pretano.

**“Quem procura a verdade, consciente ou
inconsciente, procura a Deus.”**

Edith Stein

Resumo

RESUMO

PEREIRA, RMS. Efeito de uma formulação farmacêutica de pilocarpina em pacientes com xerostomia: estudo randomizado, controlado, duplo-cego e crossover [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2017.

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade de uma formulação farmacêutica experimental (solução com 1,54% de pilocarpina em *spray*) sobre o fluxo salivar (FS), experiência de boca seca e qualidade de vida (QV), comparado com placebo, em pacientes tratados com radioterapia (RTx) para câncer de cabeça e pescoço (CCP). Este ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e *crossover* foi realizado em pacientes com xerostomia (n=28). O FS foi medido pela sialometria estimulada (técnica do hálito fresco), a experiência de boca seca pelo *Xerostomia Inventory* (XI) e a QV pelo *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14). As avaliações foram feitas antes do início da terapêutica – *baseline* (T0), um (T1), dois (T2) e três (T3) meses após iniciar o uso do *spray*, além da mensuração do FS uma hora após o *baseline* (T0+), seguido de período *washout* de 01 mês e após *crossover*, os mesmos períodos foram avaliados. O FS apresentou maior após uma hora (p=0,003 – teste de Wilcoxon) e dois meses (p=0,002 – teste de Friedman) de uso do *spray* com pilocarpina; melhoria na experiência de xerostomia, verificado pela diminuição significativa (p<0,05 – teste de Friedman) dos escores em cinco itens do XI; melhoria na QV, verificado pela diminuição significativa (p<0,05 – teste de Friedman) dos escores em três itens do OHIP-14, com o passar de alguns dos períodos de avaliação. A aplicação tópica da formulação de pilocarpina em *spray* melhoraram significativamente o FS, experiência de xerostomia e QV para os pacientes tratados com RTx para CCP.

Palavras-chave: Pilocarpina. Xerostomia. Qualidade de vida. Radioterapia. Câncer de cabeça e pescoço.

Abstract

ABSTRACT

PEREIRA, RMS. Effect of a pharmaceutical formulation of pilocarpine in patients with xerostomia: a randomized, controlled, double-blind, crossover study [thesis]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2017.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of an experimental pharmaceutical formulation (1.54% pilocarpine spray solution) on salivary flow (SF), dry mouth experience and quality of life (QoL), compared to placebo, in patients treated with radiotherapy (RTx) for head and neck cancer (HNC). This randomized, controlled, double-blind, crossover clinical trial was performed in patients with xerostomia (n = 28). SF was measured by stimulated sialometry (fresh breath technique), dry mouth experience by Xerostomia Inventory (XI) and QoL by the Oral Health Impact Profile (OHIP-14). The evaluations were done before – baseline (T0), one (T1), two (T2) and three (T3) months after starting the spray, besides the measurement of SF one hour after the baseline (T0+), followed by a washout period of 1 month and after crossover, the same periods were evaluated. The SF presented higher after one hour ($p=0.003$ – Wilcoxon test) and two months ($p=0.002$ – Friedman test) of the use of the pilocarpine spray; improvement in the xerostomia experience, verified by the significant decrease ($p<0.05$ – Friedman test) of the scores in five items of XI; improvement in the QoL, verified by the significant decrease ($p<0.05$ - Friedman's test) of the scores on three items of the OHIP-14, with the passing of the evaluation of some periods. Topical application of the pilocarpine spray formulation significantly improved SF, xerostomia experience and QoL for patients treated with RTx for HNC.

Keywords: Pilocarpine. Xerostomia. Quality of life. Radiotherapy. Head and neck cancer.

Lista de abreviaturas e siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EORTC QLQ-C30	<i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
EORTC QLQ-H&N35	<i>The European Organization for Research and Treatment of Head and Neck Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
FCFRP/USP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
FORP/USP	Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto
Gy	<i>Gray</i>
HCFMRP/USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HPV	Papiloma vírus humano
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
mL/min	mililitro por minuto
OHIP-14	<i>Oral Health Impact Profile</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
QTx	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RTx	Radioterapia
SS	Síndrome de Sjögren
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPI	Universidade Federal do Piauí
XI	<i>Xerostomia Inventory</i>
Δ	Delta

Lista de figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Glândulas salivares maiores (1 – parótida; 2 – submandibular; 3 – sublingual).....	65
Figura 2 -	Estrutura molecular do cloridrato de pilocarpina.....	78
Figura 3 -	Jaborandi (<i>Pilocarpus microphyllus</i>).....	79
Figura 4 -	Instrumentos utilizados para a coleta de saliva estimulada mecanicamente (tubo coletor milimetrado + espátula para incorporar a espuma à saliva, sialogogo mecânico de silicone e cronômetro).....	89
Figura 5 -	Spray utilizado pelos participantes durante o estudo.....	90

Lista de quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão dos participantes no estudo.....	87
Quadro 2 - Composição farmacológica da formulação de pilocarpina em <i>spray</i> utilizada no estudo clínico.....	90
Quadro 3 - Composição farmacológica da formulação de pilocarpina em <i>spray</i> desenvolvida e patenteada por Santos et al. (2014a).....	91
Quadro 4 - Distribuição da mediana e intervalo de confiança em cada período de tempo, para os grupos C e P, por item do XI.....	104
Quadro 5 - Distribuição da mediana e intervalo de confiança em cada período de tempo, para os grupos C e P, por item do OHIP-14.....	107

Lista de fluxogramas

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Etapas do estudo.....	93
Fluxograma 2 - Determinação da amostra, desde a análise dos prontuários, até o “n” final do estudo.....	94

Lista de gráficos

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Ilustração gráfica dos valores do FS para cada paciente do G1 ao longo dos tempos do estudo.....	100
Gráfico 2 -	Ilustração gráfica dos valores do FS para cada paciente do G2 ao longo dos tempos do estudo.....	101

Lista de tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição da média, desvio padrão, mediana, quartis 1 e 2 (Q1 e Q3), valores mínimo e máximo (Min e Max) em T0 e T0+ para os grupos C e P.....	102
Tabela 2 -	Distribuição da média, desvio padrão, mediana, quartis 1 e 2 (Q1 e Q3), valores mínimo e máximo (Min e Max) em T0, T1, T2 e T3 para os grupos C e P.....	102

Sumário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	59
2 REVISTA DA LITERATURA	63
2.1 Saliva.....	65
2.2 Câncer de cabeça e pescoço.....	66
2.3 Hipossalivação e xerostomia.....	69
2.4 Qualidade de vida.....	71
2.5 Terapêuticas para a hipossalivação e xerostomia.....	74
2.6 Pilocarpina.....	78
3 PROPOSIÇÃO	81
4 MATERIAL E MÉTODOS	85
4.1 Desenho do estudo.....	87
4.2 Participantes.....	87
4.2.1 Exame de seleção dos participantes.....	87
4.2.2 Aspectos éticos.....	88
4.3 Delineamento do estudo.....	88
4.3.1 Variáveis.....	88
4.3.2 Fatores de variação.....	88
4.3.3 Instrumentos de medida.....	88
4.4 Intervenção.....	89
4.4.1 Formulação experimental de pilocarpina em <i>spray</i>	90
4.4.2 Grupos experimentais.....	91
4.4.3 Tempos de medida.....	92
4.4.4 Mensuração das variáveis.....	92
4.5 Tamanho da amostra.....	94
4.6 Randomização.....	95
4.7 Cegamento.....	95
4.8 Crossover.....	95
4.9 Análise dos resultados.....	96
5 RESULTADOS	97
5.1 Fluxo salivar.....	99
5.2 Experiência de xerostomia.....	103
5.3 Qualidade de vida.....	106

6 DISCUSSÃO	111
7 CONCLUSÃO	121
REFERÊNCIAS	125
APÊNDICE	135
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	137
ANEXOS	139
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA FORP/USP	141
ANEXO B – XEROSTOMIA INVENTORY (XI)	143
ANEXO C – ORAL HEALTH IMPACT PROFILE – 14 (OHIP-14)	145

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO¹

A xerostomia é o parâmetro subjetivo de boca seca relatada pelo paciente que, na maioria das vezes, resulta da hipofunção da glândula salivar. Possui como causas mais comuns: o uso de medicamentos que inibem o sistema nervoso autônomo (porção parassimpática), a radioterapia (RTx) para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço (CCP), e condições sistêmicas, como a Síndrome de Sjögren (SS), a AIDS e o Diabetes Mellitus (Dost e Farah, 2013; Tanasiewicz; Hildebrandt; Obersztyn, 2016). O impacto negativo sobre a qualidade de vida (QV) desses pacientes é considerável, visto os relatos de disfagia, disgeusia, desconforto oral, dificuldade para falar, como também a instalação das doenças cárie e periodontal, perda de dentes, infecções orais, além de distúrbios nutricionais (Dost e Farah, 2013; Wyatt et al., 2016; Lastrucci et al., 2017).

É de extrema relevância tratar a xerostomia, uma vez que o paciente com esta condição está submetido a muitas mudanças nos aspectos funcionais e estéticos em decorrência da localização anatômica da boca no exercício de funções básicas como a respiração, audição, fala e deglutição, o que reflete diretamente no desenvolvimento de atividades profissionais e no convívio social (Melo Filho et al., 2013; Pereira, 2015; Islas-Granillo et al., 2017).

O uso de sialogogo colinérgico consiste em um dos métodos estimulantes de glândulas salivares mais estudados em pacientes com xerostomia, e ensaios clínicos mostraram o efeito benéfico da pilocarpina no controle da xerostomia por radiação (Roesink et al., 2001; Castro Junior e Federico, 2006; Nikles et al., 2015; Mercadante et al., 2017; Wolff et al., 2017). Além disso, embora existam algumas opções terapêuticas auxiliares para o controle da xerostomia, a pilocarpina é o único fármaco aprovado pela

¹ Tese elaborada e adaptada ao "CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials".

Food and Drug Administration – FDA (EUA) para esta indicação (Castro Junior e Federico, 2006).

A pilocarpina consiste em um agente farmacológico colinérgico, de ação muscarínica, com predominância para os receptores M3, agindo sobre os receptores pós-ganglionares em células do sistema nervoso parassimpático. De acordo com a dose administrada sistemicamente, a pilocarpina eleva a secreção de saliva, suor, lágrima, suco gástrico, e pancreático, e também secreção das células mucosas do trato respiratório (Pfizer Canada Inc, 2010). Se administrada por via tópica, a pilocarpina poderá ter um efeito sialogogo superior à administração sistêmica, além de efeitos colaterais reduzidos quando utilizados em concentrações maiores do fármaco, conforme mostrado em estudo pré-clínicos e clínicos (Miura, 2009; Santos et al., 2014a; Nikles et al., 2015; Tanigawa et al., 2015).

Ao considerar: i) as limitações físicas e sociais que a xerostomia ocasiona, e o seu impacto na diminuição da QV; ii) as diferentes condições etiogênicas da xerostomia, bem como o elevado número de pessoas no Brasil e no mundo que as possuem; iii) o efeito satisfatório da pilocarpina sobre a produção de saliva; iv) a disponibilidade da pilocarpina em território nacional; v) a facilidade de administração tópica, perante a dificuldade de deglutição dos pacientes com xerostomia; vi) a possibilidade da diminuição de efeitos adversos do fármaco, por ser administrado topicamente; vii) o baixo custo de produção, se comparado ao Salagen® (pilocarpina via oral), disponível para venda somente no exterior, refletindo na acessibilidade financeira e viabilidade para uso na saúde pública. Torna-se relevante estudar a eficácia de novas formas de apresentação da pilocarpina, no intuito de disponibilizar ao público alternativas de tratamento acessível, efetivo e de fácil aplicação. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar por meio de um estudo clínico randomizado a efetividade de uma nova formulação farmacêutica de pilocarpina (tópica/spray) sobre o FS e experiência de xerostomia, bem como avaliar o impacto desta terapêutica sobre a QV dos pacientes com xerostomia decorrente da RTx para CCP.

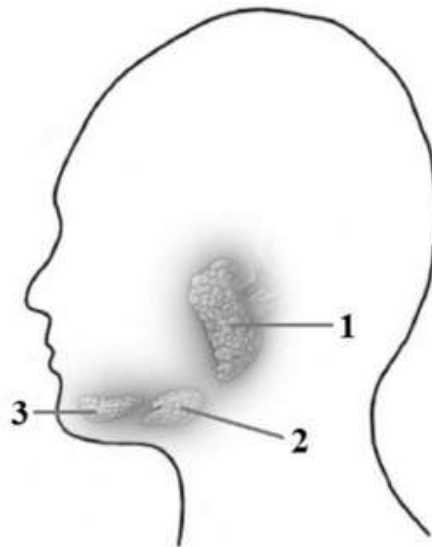
2 Revista da literatura

2 REVISTA DA LITERATURA

2.1 Saliva

A saliva é uma secreção exócrina muco-serosa, com pH oscilando entre 6 e 7, produzido pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais – aproximadamente 95%) (Figura 1), glândulas salivares menores, além de compostos dos sulcos creviculares gengivais e secreções oronasofaríngeas. O fluxo salivar é controlado por meio do sistema nervoso autônomo nas suas porções simpática e parassimpática, de modo mais eficaz antes, durante e após as refeições. Cada glândula produz secreção específica: serosa (parótida), muco-serosa mista (submandibular) ou apenas mucosa (sublingual). Moléculas de origem sanguínea podem atingir a saliva através de difusão passiva ou transporte ativo (rotas intracelulares), bem como ultrafiltração (mecanismo extracelular) (Sá, 2013; Kaczor-Urbanowicz et al., 2016; Milanowski et al., 2016).

Figura 1 – Glândulas salivares maiores (1 – parótida; 2 – submandibular; 3 – sublingual).



Fonte: Milanowski et al, 2016.

Tendo a água como composto predominante (99%), na saliva pode-se encontrar uma variedade de íons, tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio, cloreto, bicarbonato, fosfato e amoníaco. Ao se tratar de compostos

orgânicos, secreções glandulares, vazamento de plasma, células imunológicas e bactérias se fazem presentes. Acrescido de um grande número de proteínas / peptídeos manifestando atividades antimicrobianas, tais como lactoperoxidase, lactoferrina, imunoglobulinas, lisozima, aglutininas, quitinases e mucinas. Também são encontradas outras proteínas como enzimas (por exemplo, α -amilase, anidrase carbônica), hormonais (por exemplo, fatores de crescimento, cortisol, catecolamina, progesterona, testosterona), carboidratos livres (glicose, manose, galactose), lipídios (por exemplo, colesterol), amino e ácidos graxos. Constituintes não proteicos como ácido úrico, creatinina, indol, cadaverina, putrescina e bilirrubina são mensuráveis em pequenas quantidades. Estes compostos encontram-se dissolvidos na fase aquosa de diferentes concentrações dependendo da pessoa e das mudanças diárias (Milanowski et al., 2016 Shimazaki et al., 2016).

As interações entre os componentes salivares são de fundamental importância para cumprir as funções de manutenção da homeostase oral: digestão, paladar, fala, lubrificação, limpeza, ação de tamponamento, remineralização, atividade antibacteriana, capacidade antioxidante, reparo tecidual e manutenção da mucosa oral (Acevedo, 2010; Milanowski et al., 2016).

2.2 Câncer de cabeça e pescoço

Os CCP correspondem a 10% dos tumores malignos diagnosticados no mundo, constituindo o quinto em incidência no gênero masculino e sétimo no gênero feminino. A maior parte ocorre na cavidade oral e na faringe, o que representa um dos seis tumores malignos mais prevalentes em todo o mundo com um valor estimado em 900.000 novos casos anualmente (Brasil, 2011; Brasil, 2016). Em todo o mundo, estimam-se cerca 650.000 novos casos de CCP e 300.000 óbitos a cada ano. A maior incidência (80%) foi registrada em países em desenvolvimento – Melanésia; Centro-Sul Asiático; Europa Oriental, Central e Ocidental; África; e América Central. Em todo o mundo, a estimativa de incidência para 100 mil habitantes, foi de 12,7 homens e 3,7 mulheres. O gênero masculino foi mais acometido na Europa com 19 casos

para 100 mil habitantes, e o gênero feminino mais afetado na Oceania com 6,3 casos para 100 mil habitantes (Cardemil, 2014; Brasil, 2014; Brasil, 2016).

De acordo com os registros oficiais, o maior registro de mortalidade por CCP para a população mundial ocorreu no ano de 1990, com 270,2 mil óbitos, atingindo em maiores números na população masculina europeia (Boing, 2007). Em Portugal, os CCP têm importante impacto social, por representarem a segunda causa de óbitos por neoplasias, bem como, o índice de morbimortalidade estar em crescimento (Silveira et al., 2012). Nos Estados Unidos, em 2016, estimou-se 61.760 novos casos de câncer da cavidade oral, faringe e laringe, resultando em 13.190 mortes (American Cancer Society, 2016).

Para o Brasil, estimou-se no ano de 2016, para o câncer da cavidade oral, 11.140 casos novos em homens e 4.350 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco de 11,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,21 a cada 100 mil mulheres (Brasil, 2016).

O desenvolvimento do CCP está relacionado à mutações genéticas como resposta aos agentes carcinogênicos. A alteração do perfil molecular pode ser resultante do estímulo de alguns fatores relacionados ao estilo de vida, como: tabagismo, etilismo, exposição ao papiloma vírus humano (HPV), exposição solar crônica e a radiação ionizante. Nem todos os indivíduos expostos a estes riscos têm CCP, o que expressa uma resposta genética de suscetibilidade individual envolvida com a carcinogênese. Evitar o tabagismo, consumo de álcool, mascar fumo, exposição a fumo passivo, condições de exposição ao HPV, manter boa saúde oral e hábitos alimentares saudáveis, além de controlar o estresse, podem ser boas medidas primárias para prevenir ou retardar o desenvolvimento de CCP (Casati et al., 2012; Galbiatti et al., 2013; Zhang et al., 2015; Shaw e Beasley, 2016).

O tratamento para o CCP é realizado de acordo com a localização, tamanho do tumor primário, envolvimento ganglionar regional, idade, tempo de evolução, e objetivos quanto à preservação das estruturas anatômicas

(Lovelace et al., 2014; Saleh et al., 2015). Mesmo com o planejamento terapêutico visando a preservação das estruturas anatômicas, de modo a manter as funções orgânicas, quando existe uma lesão em estágio mais avançado, faz-se necessário o tratamento cirúrgico associado à RTx e/ou QTx (quimioterapia) (Casati et al., 2012; Hall et al., 2015; Mehanna et al., 2016).

Embora nos últimos anos o tratamento não-cirúrgico tenha evoluído, a associação da QTx à RTx em determinadas situações é necessária pelo efeito radiosensibilizante sobre o tumor primário, impactando nas lesões microscópicas (Scully e Bagan, 2009; Galbiatti et al., 2013). Três tipos de tratamento radioterápico estão disponíveis: a RTx convencional, a conformacional e a IMRT (radioterapia de intensidade modulada), que tem se sobressaído em relação às duas primeiras por proporcionar a dose de radiação mais homogênea ao volume-alvo, bem como redução da exposição das regiões adjacentes à RTx (Galbiatti et al., 2013; Lovelace et al., 2014; Mehanna et al., 2016; Ghosh; Tallari; Malviya, 2016).

Utilizada como a opção terapêutica não cirúrgica mais frequente no tratamento de tumores sólidos, a RTx consiste na emissão de radiação ionizante para impedir as mitoses em células neoplásicas ou até mesmo determinar a sua morte. Contudo, os tecidos sadios presentes nas regiões irradiadas também são afetados pelo tratamento radioterápico e sofrem alterações reversíveis ou irreversíveis com extensão e intensidade determinados pela dose da radiação, tempo e volume do tratamento (Alencar, 2011; Costa Ferreira et al., 2017).

Os campos de radiação de CCP frequentemente incluem as glândulas parótidas que são atingidas pelo rompimento das membranas de células serosas e liberação de enzimas intracelulares após a catalisação de íons de metais pesados que leva à morte celular. Além disso, ocorre perda grave de células acinares e mucinas com inversão da serosa e falhas na regeneração dos ductos das glândulas submandibulares que ocasionam frequentemente em hipossalivação, refletindo na xerostomia (Castro Junior e Federico, 2006; Alvarez-Camacho et al., 2017).

2.3 Hipossalivação e xerostomia

A hipossalivação constitui na redução do fluxo salivar e é um sinal clínico muitas vezes confundido com a xerostomia, que é caracterizada pela sensação subjetiva de boca seca, e decorre na maioria das vezes da hipossalivação (Han; Suarez-Durall; Mulligan, 2015; Saleh et al., 2015; Turner, 2016). A xerostomia trata-se de um sintoma que afeta aproximadamente 20 a 30% da população mundial, podendo ser relatada como transitória ou permanente, e de acordo com a sua intensidade, propicia limitações funcionais e/ou sociais as quais refletem na redução da QV (Dost e Farah, 2013; Han; Suarez-Durall; Mulligan, 2015).

Várias são as condições que podem estar associadas à xerostomia e à hipossalivação, podendo ser classificadas de acordo com a etiologia: i) desenvolvimento (agenesia ou aplasia de glândula salivar); ii) doenças autoimunes e inflamatórias crônicas (Síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, artrite juvenil idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, cirrose biliar primária, sarcoidose); iii) doenças endócrinas (Diabetes mellitus e hipotireoidismo); iv) distúrbios neurológicos e psiquiátricos (ansiedade, depressão, mal de Parkinson); v) doenças metabólicas (desidratação, insuficiência renal crônica, bulimia, anemia, abuso alcoólico); vi) doenças infecciosas (HIV/AIDS e hepatite C); vii) iatrogenias (doença do enxerto versus hospedeiro, radioterapia, medicamentos [anticolinérgicos, simpaticomiméticos, anti-hipertensivos, drogas antineoplásicas, anti-HIV, opióides]) (Goméz-Moreno et al., 2013; Hahnel et al., 2014; Saleh et al., 2015; Turner, 2016; Frydrych, 2016; Wolff et al., 2017).

A alteração estrutural das glândulas salivares quando atingidas pela RTx induz a diminuição da atividade de amilase, do bicarbonato, do pH e da capacidade tampão, bem como o aumento significativo nas concentrações de cálcio, cloreto e magnésio, na osmolaridade, viscosidade e lactoferrina, além do decréscimo da produção das mucinas MUC5B e MUC7 que são responsáveis pela hidratação, lubrificação e umedecimento da mucosa oral,

desta maneira podendo contribuir para a percepção da xerostomia (Randall et al., 2013; Schwarz et al., 2014; Hanchanale et al., 2015; Saleh et al., 2015).

Por se tratar de um parâmetro subjetivo, a xerostomia pode ser aferida por diferentes instrumentos que avaliam os aspectos da sensação de boca seca, podendo incluir escalas de QV ou ser verificada de forma específica. Um método de avaliação utilizado mundialmente para avaliar escores específicos da xerostomia é o *Xerostomia Inventory (XI)*, que constitui em um questionário traduzido, validado e adaptado para a língua portuguesa, de formulação adequada com manifestações da experiência de xerostomia e contém 11 itens em que suas respostas são atribuídas pontuações de 1 a 5. Desta forma o escore total pode variar de 11 a 55, representando a gravidade da xerostomia desde muito leve à severa, respectivamente (da Mata et al., 2012).

Na xerostomia correlacionada a hipossalivação, o fluxo salivar encontra-se diminuído em cerca de 40 a 50% da sua taxa de costume, considerado geralmente por valores abaixo de 0,7 a 0,9 mL/min. Diversas formas são aplicadas para verificar o fluxo salivar, podendo ser medido o fluxo das glândulas salivares individualmente, a superfície oral combinada (medição de todas as glândulas salivares) em repouso (babando) ou quando estimulada (mastigando substâncias neutras ou estimulantes gustativos). O método mencionado com maior frequência em estudos da literatura é a salivação estimulada por meio da mastigação de uma substância neutra (parafina ou silicone), durante cinco minutos e conforme houver produção de saliva, o indivíduo cospe em um tubo coletor milimetrado para ao final ser mensurado o volume em mililitros por minuto (mL/min) (Enoki et al., 2014; Hahnel et al., 2014; Han; Suarez-Durall; Mulligan, 2015).

A severidade da xerostomia decorrente da RTx é determinada por fatores como: região irradiada, dose da radiação, tipo da RTx e resposta individual do paciente. A xerostomia em maior severidade é relatada quando as glândulas parótidas são atingidas por radiação bilateral e paralela. Quando a região irradiada está mais longe das glândulas salivares

maiores, a xerostomia manifesta em menor intensidade. Na maioria dos tratamentos com RTx, as glândulas salivares, quando atingidas, sofrem danos irreversíveis que refletem na redução permanente do fluxo salivar, visto a dose terapêutica de radiação para tratar tumores malignos ser de 50 a 70 Gy. Com o uso da IMRT, os tecidos localizados na proximidade do tumor são melhores preservados em relação às RTx convencional e conformacional, devido o feixe de radiação ser direcionado mais precisamente ao sítio do tumor, poupando as glândulas salivares e conseqüentemente diminuindo o grau de xerostomia (Braam et al., 2006; Han; Suarez-Durall; Mulligan, 2015; Pinna et al., 2015; Hoyne et al., 2017; Wang e Eisbruch, 2016; Espenel et al., 2017).

2.4 Qualidade de vida

A Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir do conceito de saúde como “um estado de completo bem estar físico, mental e social e não somente a ausência de afecções e enfermidades”, define QV como a percepção do indivíduo na sua posição de vida, considerando os contextos culturais e de valores em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Este conceito amplo e subjetivo, afeta de forma complexa a saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, as crenças pessoais e a relação com as características marcantes de seu ambiente (WHO, 1997; Klein et al., 2014).

Tomando como base o conceito e os aspectos estabelecidos pela OMS, a QV é referida como uma condição que varia amplamente de acordo com as perspectivas individuais e coletivas, com a adaptação do indivíduo a determinadas situações, com fatores emocionais, relacionada a sentimentos, e pode ser avaliada por modelos teóricos aplicáveis ou orientações acadêmicas (Felce e Perry, 1995; de Graeff et al., 2001; Zmijewska-Tomczak et al., 2014).

Para aferir os diferentes aspectos da QV, diferentes instrumentos de avaliação são utilizados, dentre os quais pode-se destacar:

- O *Karnofsky Performance Status* (KPS) foi um dos primeiros instrumentos empregados e avalia simultaneamente a atividade, o trabalho e o autocuidado. Foi muito utilizado em estudos de pacientes com câncer, contudo, apesar de ainda ser usado, é um instrumento pouco adequado para os dias de hoje (Trivedi et al., 2008; Visacri et al., 2015);

- O *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) é um questionário usado mundialmente para mensurar a QV em pacientes com diversos tipos de câncer, incluindo CCP, e avalia estados sintomáticos e funcionais, de forma mais ampla (de Graeff et al., 2001; Melo Filho et al., 2013; Klein et al., 2014);

- O *The European Organization for Research and Treatment of Head and Neck Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-H&N35) é um indicador de avaliação da QV mais específico para pacientes com CCP, além de suas escalas de avaliação incluírem itens mais específicos (de Graeff et al., 2001; Osthus et al., 2011; Klein et al., 2014);

- O *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14) consiste na versão reduzida do OHIP-49 e é um questionário utilizado mundialmente, de boa consistência, validado, adaptado e traduzido para o português com a finalidade de mensurar o impacto da saúde bucal sobre a QV, considerando: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e deficiência da condição de saúde bucal (Almeida et al., 2004; Alvarenga et al., 2011; Jeganathan; Carey; Purnomo, 2012; Enoki et al., 2014; Pereira, 2015).

O paciente com CCP tem a percepção de QV diminuída em decorrência de estruturas anatômicas fundamentais para a realização das atividades funcionais serem lesadas pela radiação. Entretanto, de acordo com o esquema terapêutico empregado, com o tempo e com a intensidade deste tratamento, a QV pode ser afetada em maior ou menor intensidade (List e Bilir, 2004; Melo Filho et al., 2013; Klein et al., 2014; Niska et al., 2017).

Durante a RTx os indivíduos são expostos a uma condição debilitante, que pode ser acentuada por aspectos sociodemográficos; hábitos de etilismo e tabagismo; área irradiada; associação da RTx com a QTx e/ou com a cirurgia; tipo de radiação empregada; além de sequelas orais decorrentes da RTx (Roesink et al., 2001; List e Bilir, 2004; Oskam et al., 2010; Klein et al., 2014; Verdonck-de Leeuw et al., 2014; Zmijewska-Tomczak et al., 2014).

Em estudo realizado por Zmijewska-Tomczak et al. (2014) foi verificado que a idade, o sexo, o nível educacional, a localização do tumor, o método de tratamento e o hábito de fumar possuem influência significativa sobre a QV após a RTx. Roesink et al. (2001) avaliou o volume/dose de RTx sobre as glândulas salivares, e encontrou uma correlação linear sobre a produção do fluxo salivar pós-RTx, que afeta negativamente a QV dos indivíduos irradiados.

A IMRT por apresentar maior controle da dose de radiação sobre a região afetada pelo CCP, produz menores efeitos e preservam a QV quando comparado à RTx convencional e conformacional (Castro Junior e Federico, 2006; Lastrucci et al., 2017). Braam et al. (2006) mostraram que a IMRT possui menores efeitos nocivos sobre as glândulas salivares ao comparar com a RTx convencional, reduzindo a xerostomia e outras complicações que possuem efeito negativo sobre a QV.

Roesink et al. (2001) comprovaram que a QV é reduzida quando o paciente apresenta sequelas clínicas (xerostomia; dificuldade de mastigação e fala; aumento no risco de cárie e outras infecções orais; nutrição alterada) decorrentes da radiação na região da cabeça e pescoço. Kakoei et al. (2012) e Marangoni-Lopes et al. (2016) avaliaram pacientes submetidos à RTx para CCP e verificaram importante associação entre a QV diminuída coma xerostomia e a redução do fluxo salivar. Randall et al. (2013) e Visacri et al. (2015) também encontraram que após o início da RTx na região de cabeça e pescoço, os pacientes tiveram o fluxo salivar diminuído, refletindo em xerostomia e comprometimento na QV.

2.5 Terapêuticas para a hipossalivação e xerostomia

A xerostomia pode ser diminuída quando recursos terapêuticos adequados são empregados. O sucesso destes agentes terapêuticos é determinado pela possibilidade de estímulo da atividade residual das glândulas salivares. Exemplos de terapias adjuvantes para os casos onde as glândulas ainda apresentam alguma função e podem ser estimuladas são: i) a estimulação mecânica e gustativa através do uso de gomas de mascar (por exemplo, V6 (Stimorol) e Freedent (Wrigley)); ii) sucção de pastilhas de Bentasil; iii) medicamentos, particularmente os parassimpaticomiméticos como a Pilocarpina, o Carbacol, o Betanecol e a Cevimelina; e pela acupuntura (Amerongen e Veerman, 2003; Braga et al., 2009; Castro Junior e Federico, 2006; Salom et al., 2015; Wong et al., 2015; Gil-Montoya et al., 2016).

Quando não há sucesso na estimulação das glândulas salivares, os cuidados paliativos com auxílio de produtos comerciais que agem umidificando e lubrificando a mucosa por períodos prolongados, podem ser usados, tais como: i) dentifrícios especiais (Biotene, Oral Balance e Zendium); ii) géis orais (Colgate-Base e Crest); iii) colutórios (Biotene, Oral Balance e Zendium); iv) preparações caseiras (solução salina (NaCl 0,9%), limão e solução de bicarbonato); e por substitutos da saliva (Glandosane, Xerolube e Orex Saliment) (Amerongen e Veerman, 2003; Braga et al., 2009; Salom et al., 2015; Gil-Montoya et al., 2016).

Estudo randomizado, duplo-cego e cruzado comparando 30 dias de uso de pilocarpina (5mg) e cevimelina (30mg), via oral, sobre a secreção de saliva em pacientes com xerostomia, mostrou eficácia de ambos os tratamentos, e mesmo sem haver diferença significativa, houve uma maior produção de saliva para o tratamento com a pilocarpina (Brimhall et al., 2013). Estudo randomizado, único-cego comparando a eficácia da pilocarpina e da bromexina sobre a xerostomia induzida por RTx, no qual o mesmo paciente utilizou ambos os medicamentos em ordem diferentes, com um período *washout*, mostrando eficácia com a produção de FS significativa apenas para o período de uso da pilocarpina, entretanto os participantes ao realizar ambos os tratamentos referiram melhora da xerostomia, mastigação,

deglutição, degustação e queimação da boca (Abbasi; Farhadi; Esmaili, 2013).

Goméz-Moreno et al. (2013) em estudo randomizado e duplo-cego avaliaram a eficácia clínica de um *spray* de sialogogo tópico contendo 1% de ácido málico em 40 idosos com xerostomia, divididos em dois grupos, um usando o *spray* experimental e outro um *spray* placebo, e foram verificados o FS e a experiência de xerostomia pelo XI. O *spray* com 1% de ácido málico melhorou significativamente o FS estimulada e não estimulada, e reduziu os escores de xerostomia na população idosa estudada. Tonigawa et al. (2016) avaliaram a segurança e eficácia de um enxaguatório bucal de pilocarpina em pacientes com xerostomia, por meio de um estudo randomizado controlado por placebo, observou-se uma melhora global de 47% no grupo de pilocarpina, em comparação com 14% dos controles ($p < 0,05$); a taxa do FS estimulado aumentou significativamente ($0,71 \pm 0,14$ a $0,83 \pm 0,12$ mL/min, $p < 0,05$); cinco dos 24 pacientes relataram efeitos colaterais após o uso de bochechos com pilocarpina, predominantemente limitado ao desconforto bucal.

Estudo randomizado multicêntrico realizado por Wong et al. (2015) comparou o uso da acupuntura com estimulação elétrica transcutânea com a pilocarpina via oral para aliviar a xerostomia induzida pela RTx. Os participantes foram submetidos a duas sessões de 20 minutos por semana de acupuntura ou três doses de 5mg de pilocarpina, por 12 semanas. Não houve diferença significativa ao comparar os tratamentos, entretanto, verificou-se uma toxicidade menor para os pacientes que receberam acupuntura. Wolff et al. (2012) ao avaliarem, por meio de um estudo duplo-cego, a eletroestimulação com o Saliwell GenNarino®, uma placa dental com dispositivo que produz excitação elétrica na mucosa oral da região de terceiro molar inferior, onde o estímulo é direcionado às glândulas submandibulares e sublinguais pelo nervo lingual, obtiveram a produção aumentada de saliva por até onze meses de uso.

Palma et al. (2017) realizaram um estudo para avaliar o efeito da terapia a laser de baixa intensidade sobre a hipossalivação, pH salivar e QV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-radioterapia. 29 pacientes com xerostomia induzida por RTx receberam sessões de laser duas vezes por semana, durante três meses (24 sessões). Utilizou-se pontualmente um dispositivo de diodo de índio-gálio-alumínio-fósforo de onda contínua nas principais glândulas salivares, onde seis pontos extraorais foram iluminados em cada glândula parótida e três em cada glândula submandibular, bem como dois pontos intraorais em cada glândula sublingual. A terapia a laser de baixa intensidade mostrou-se eficaz sobre a hipofunção salivar e aumentar o pH salivar de pacientes submetidos à RTx para CCP, refletindo assim numa melhora da QV.

Anabel et al. (2016) por meio de um estudo randomizado, duplo-cego em pacientes com xerostomia por medicações, avaliaram o desempenho clínico do azeite virgem enriquecido com licopeno, em forma de *spray*, comparando-os com um *spray* placebo. Foi verificado o FS, a experiência de xerostomia e a QV antes e após 12 semanas de aplicação do produto / placebo. Foi conseguida uma melhora significativa na xerostomia e qualidade de vida dos pacientes que fizeram uso do *spray* experimental, entretanto não foi conseguido um efeito satisfatório sobre a taxa de FS nos pacientes estudados. Han et al. (2016) ao testarem o uso de uma formulação de ervas (*Yukmijihwang-tang*), usada na medicina asiática para melhora humoral em idosos, constataram em um dos grupos estudados que após oito semanas de uso, houve melhora na umidade da boca.

Furness et al. (2011), por meio de uma revisão sistemática com metanálise, objetivaram determinar quais os tratamentos tópicos são eficazes na redução da xerostomia. As intervenções analisadas foram divididas em estimulantes e substitutos salivares comparando-se com grupos placebos ou outra intervenção por meio de estudos paralelos e com *crossover*. Nos 36 estudos incluídos, pode-se verificar que são grandes as possibilidades de intervenção, comparações e medidas de desfecho, entretanto, não foi conseguida evidência forte que pudesse indicar uma

terapia tópica eficaz para aliviar o sintoma da boca seca, visto que deve-se adequar a melhor terapia de acordo com a capacidade residual ou não de produção de saliva. Sobretudo, os autores orientam a necessidade de estudos randomizados, de intervenções tópicas, de acordo com as orientações do CONSORT, para fornecerem provas que orientem o tratamento clínico.

Davies e Thompson (2015), em revisão sistemática da Cochrane objetivaram determinar a eficácia e tolerabilidade de drogas parasimpaticomiméticas para o tratamento da disfunção das glândulas salivares devido a radioterapia. Nos 298 pacientes avaliados em três estudos, foi administrado a pilocarpina via oral (sistêmica), apresentando efeitos superiores aos placebos e tão eficazes quanto a saliva artificial. Foi constatado também a presença de efeitos colaterais decorrentes da estimulação parasimpatomimética generalizada (por exemplo sudorese, dores de cabeça, frequência urinária, vasodilatação). Os autores concluíram que, apesar da eficácia da pilocarpina, as evidências são limitadas para o tratamento de xerostomia induzida por radiação.

Lovelace et al. (2014) em uma revisão da literatura com metanálise buscaram analisar a eficácia de várias opções de tratamento para hipossalivação induzida por RTx em pacientes com CCP. Foram incluídos 14 artigos para revisão e oito para metanálise, com respostas objetivas (hipossalivação) e subjetivas (xerostomia), avaliando agonistas colinérgicos (como pilocarpina e cevimelina), substitutos salivares, oxigênio hiperbárico e acupuntura. Foi verificado que os agonistas colinérgicos eram mais eficazes no tratamento de hipossalivação em comparação aos substitutos salivares, oxigênio hiperbárico e acupuntura. No entanto, outras modalidades de tratamento, como substitutos salivares e oxigênio hiperbárico, também melhoraram a percepção da xerostomia.

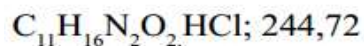
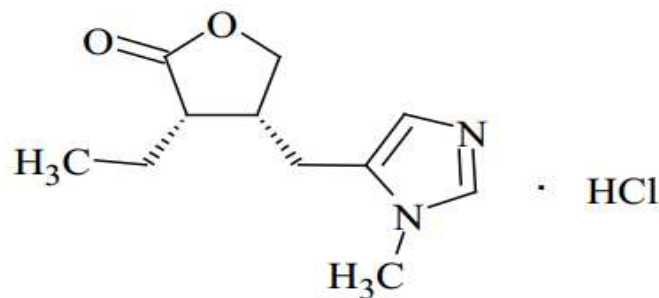
Gil-Montoya et al. (2016) por meio de uma revisão sistemática, objetivaram buscar evidências científicas disponíveis para tratamento da xerostomia, independentemente da causa do problema. Após avaliar 26

estudos que atenderam aos critérios de seleção, 14 relacionados a tratamentos farmacológicos, 10 com tratamento não farmacológico e 2 com tratamentos alternativos, concluíram que a pilocarpina continua a ser o fármaco sialogogo com melhor desempenho para indivíduos com xerostomia devido a RTx para CCP ou doenças como a SS.

2.6 Pilocarpina

O cloridrato de pilocarpina (Figura 2) é um alcaloide de ocorrência natural extraído da folha do arbusto originário da América do Sul, o "jaborandi", pertencente à família Rutacea, abrangendo várias espécies nativas e cultivadas no Brasil, compreendendo os *Pilocarpus jaborandi*, *Pilocarpus trachyllophus* e *Pilocarpus microphyllus* (Figura 3). Esta última espécie, ocorre em grande prevalência na região Meio-Norte do Brasil, compreendendo os estados do Piauí e Maranhão, e é partir da qual ocorre a extração da pilocarpina (Pinheiro, 1997; Miura, 2009).

Figura 2 – Estrutura molecular do cloridrato de pilocarpina.



Fonte: Brasil (2010).

Figura 3 – Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*).

Fonte: Vegetall (2015).

A pilocarpina é um agente farmacológico colinérgico parassimpaticomimético de amplo espectro, com ação muscarínica predominante e age diretamente sobre os receptores colinérgicos pós-ganglionares em células do sistema nervoso parassimpático (Miura, 2009; Pfizer Canada Inc, 2010; Sá, 2013).

Em decorrência da ação muscarínica, estimula músculos lisos e glândulas secretoras. Dependendo da dose administrada por via oral, a pilocarpina eleva a produção de saliva, suor, lágrima, suco gástrico, e pancreático, e também secreção das células mucosas do trato respiratório. A estimulação das glândulas salivares, com o consequente aumento da secreção de saliva, é o efeito farmacológico desejado para pacientes com xerostomia (Pfizer Canada Inc, 2010; Mercadante et al., 2017).

A forma de apresentação da pilocarpina atualmente no comércio é em comprimidos, da marca Salagen® (Eisai Inc), além de ser a única forma disponível no mercado, não existe a comercialização no Brasil, necessitando adquirir por importação, o que torna mais oneroso o custo do tratamento com este fármaco, fazendo com que os pacientes tenham que recorrer ao

uso de meios paliativos, como a saliva artificial, para aliviar a xerostomia (Pfizer Canada Inc, 2010).

Por ser uma substância de ação muscarínica, com predominância para os receptores M3, que estão distribuídos por grande parte do organismo, incluindo a cavidade oral, outras formas de apresentação da pilocarpina podem ser viáveis e mais interessantes, como por exemplo, manipulações em *spray* para uso tópico (Pfizer Canada Inc, 2010; Santos et al., 2014b). Tendo em vista que uma parcela importante dos pacientes com xerostomia pode evoluir com disfagia em diferentes graus, e que frequentemente essa alteração limita o uso de medicamentos por via oral, o uso do *spray* constitui uma alternativa promissora para o tratamento da xerostomia (Melo Filho et al., 2013; Pereira, 2015).

Santos et al. (2014a) desenvolveram uma formulação de pilocarpina em *spray*, com o objetivo de facilitar a aplicação, de modo a promover alta aceitação dos pacientes com xerostomia. Posteriormente, foram realizados testes em ratos Wistar adultos, havendo resultados promissores em estudos pré-clínicos para induzir salivação, com melhores resultados em doses mais baixas e mesmo com doses elevadas apresentou maior segurança que a solução oral com o mesmo princípio ativo, bem como menores efeitos adversos.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste estudo em pacientes com xerostomia decorrente da RTx para CCP foram:

- Mensurar o efeito da formulação de pilocarpina em *spray* sobre o fluxo salivar, por meio da produção de saliva estimulada;
- Verificar a experiência de xerostomia antes e durante o uso da formulação de pilocarpina em *spray*, por meio do questionário *Xerostomia Inventory*;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes antes e durante o uso da formulação de pilocarpina em *spray*, por meio do questionário OHIP-14.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este estudo foi randomizado, controlado, duplo-cego e *crossover*. Realizado com pacientes com xerostomia decorrente da RTx para CCP.

4.2 Participantes

Pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) diagnosticados com CCP e tratados com RTx participaram deste estudo.

Para a inclusão e exclusão dos participantes foram adotados os seguintes critérios (Quadro 1):

Quadro 1 – Critérios de inclusão e exclusão dos participantes no estudo.

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> - Idade igual ou superior a 18 anos; - Ambos os gêneros; - Lúcidos e sem diagnóstico de alguma desordem psiquiátrica; - Diagnosticados com CCP e tratados pelo período de até 5 anos (2010 a 2014) com RTx onde as glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) estiveram incluídas no campo de radiação; - Hipossalivação e xerostomia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade à pilocarpina - Síndrome de Sjögren; - Diabetes mellitus tipo II; - AIDS; - Gestantes ou lactantes; - Glaucoma; - Asma não controlada; - Doença pulmonar obstrutiva crônica; - Doenças renais; - Doenças cardiovasculares significativas; - Distúrbios gastrointestinais; - Insuficiência hepática; - Uso atual de pilocarpina oral ou qualquer outro agente sialogogo.

Fonte: Pereira (2017).

4.2.1 Exame de seleção dos participantes

Os pacientes que, por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), forneceram o consentimento para

participar como voluntários da pesquisa foram examinados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, por meio de:

- Anamnese;
- Análise dos prontuários médico e odontológico;
- Análise dos exames de imagem e de sangue (realizados para o diagnóstico e tratamento do CCP);
- Realização do exame clínico odontológico.

Após examinados, os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão foram selecionados para participar do estudo.

4.2.2 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP/USP após submissão à Plataforma Brasil, Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE nº 27765714.0.000.5419 (ANEXO A).

4.3 Delineamento do estudo

4.3.1 Variáveis

- Fluxo salivar;
- Experiência de xerostomia;
- Qualidade de vida.

4.3.2 Fatores de variação

- Uso de agente sialogogo à base de pilocarpina em *spray*;
- Período de uso do *spray*.

4.3.3 Instrumentos de medida

- Fluxo de saliva estimulada pela técnica do “hálito fresco” que consiste em mastigar um sialogogo mecânico (silicone) durante cinco minutos e sempre que for produzida saliva, deve ser expelida em um tubo coletor milimetrado e ao final dividir o resultado por cinco para obter a quantidade de saliva produzida em mililitro por minuto (mL/min) (Figura 4);

Figura 4 – Instrumentos utilizados para a coleta de saliva estimulada mecanicamente (tubo coletor milimetrado + espátula para incorporar a espuma à saliva, sialogogo mecânico de silicone e cronômetro).



Fonte: Pereira (2017).

- *Xerostomia Inventory* – XI (ANEXO B) é um questionário validado, contendo onze itens, de uso expandido mundialmente para pesquisas clínicas que abrange aspectos vivenciais e comportamentais da xerostomia, fornecendo escores que revelam a gravidade subjetiva da xerostomia (da Mata et al., 2012);

- *Oral Health Impact Profile* – OHIP-14 (ANEXO C) consiste na versão reduzida do OHIP-49 e é um indicador utilizado mundialmente para mensurar o impacto da saúde bucal sobre a qualidade de vida, levando em consideração as variáveis: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e deficiência da condição de saúde bucal (Almeida et al., 2004).

4.4 Intervenção

Para realizar o teste clínico do *spray* (Figura 5) com e sem pilocarpina, os participantes foram distribuídos em dois grupos e avaliados em diferentes períodos de tempos, com orientação para uso do *spray* de forma padronizada, como segue nas subseções.

Figura 5 – Spray utilizado pelos participantes durante o estudo.



Fonte: Pereira (2017).

4.4.1 Formulação experimental de pilocarpina em spray

A formulação de pilocarpina a 1,54% em spray (Quadro 2) utilizada pelos participantes deste estudo clínico foi elaborada e produzida pelo Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico da FCFRP/USP, adaptada da formulação (Quadro 3) desenvolvida e patenteada por Santos et al. (2014a,b) do Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Quadro 2 – Composição farmacológica da formulação de pilocarpina em spray utilizada no estudo clínico

COMPOSIÇÃO	FUNÇÃO	PERCENTUAL (%)
Cloridrato de Pilocarpina	Princípio Ativo	1,54*
Glicerina	Umectante	6,00
Hidroxipropilmetilcelulose K100	Espessante / Agente Adesivo	0,80
Solução de Nipas a 20%**	Conservante	1,00
Água purificada qsp***	Veículo	100,00

*A porcentagem da pilocarpina no spray equivale a 5mg (concentração do Salagen®) a cada três borrifadas.

**0,02% de Propilparabeno (Nipazol) + 0,18% de Metilparabeno (Nipagim) em Propilenoglicol.

***quantidade suficiente para.

Fonte: Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico da FCFRP/USP (2015).

Quadro 3 – Composição farmacológica da formulação de pilocarpina em spray desenvolvida e patenteada por Santos et al. (2014a).

COMPOSIÇÃO	FUNÇÃO	PERCENTUAL (%)
Pilocarpina	Princípio Ativo	X*
Mel	Edulcorante / Ag. Viscoso	30
Metilparabeno	Conservante	0,1
Propilparabeno	Conservante	0,02
Álcool PA	Agente de Solubilidade	qs**
Glicerina	Edulcorante / Ag. Viscoso	6
Sacarina	Edulcorante	0,06
Ciclamato de sódio	Edulcorante	0,05
Mentol	Aromatizante	0,06
Hidróxido de sódio	Alcalinizante	qsp***
Hidroxiopropilcelulose	Ag. Viscoso / Mucoadesivo	0,3
Água purificada qsp***	Veículo	100

*percentual da pilocarpina a ser utilizada na formulação do estudo *in vivo*.

**quantidade suficiente.

***quantidade suficiente para.

Fonte: Santos et al. (2014a).

A modificação da composição farmacológica inicialmente desenvolvida, se deu em decorrência da presença de componentes, que pudessem ser prejudiciais aos pacientes com xerostomia e hipossalivação, tais como o mel, o mentol e o álcool. Ao passo que o mel poderia atenuar o desenvolvimento e progressão de lesões de cárie; o mentol poderia acentuar a ardência bucal que está presente em muitos dos indivíduos com xerostomia; e o álcool é um componente que o seu contato deve ser evitado com os pacientes que tiveram CCP, visto ser uma substância predisponente a este agravo. Entretanto, mesmo com a modificação realizada não houve prejuízo nas propriedades organolépticas dos demais componentes.

4.4.2 Grupos experimentais

Foram avaliados o fluxo salivar, a experiência de xerostomia e a qualidade de vida de acordo com os critérios de inclusão e exclusão em dois grupos de pacientes com xerostomia:

- Grupo 1 (G1) – uso de *spray* com pilocarpina;
- Grupo 2 (G2) – uso de *spray* sem pilocarpina (controle negativo).

4.4.3 Tempos de medida

As variáveis foram mensuradas nos seguintes períodos de tempo:

- T0 – *baseline*;
- T0+ – 1h (uma hora) após o T0;
- T1 – 1 mês após o T0;
- T2 – 2 meses após o T0;
- T3 – 3 meses após o T0;
- 1 mês de *washout*;
- T0' – *baseline*;
- T0+' – 1h (uma hora) após o T0';
- T1' – 1 mês após o T0';
- T2' – 2 meses após o T0';
- T3' – 3 meses após o T0'.

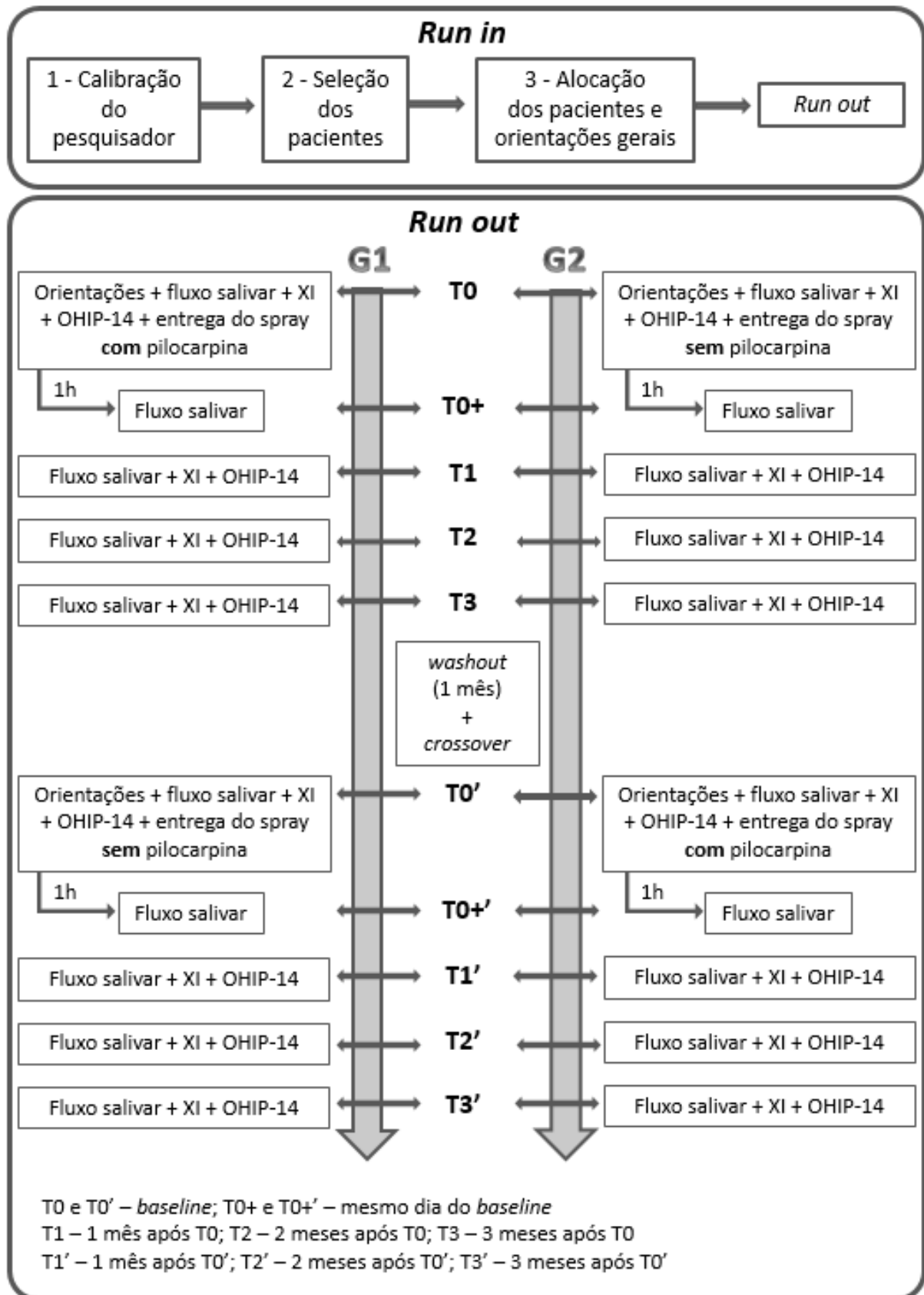
4.4.4 Mensuração das variáveis

A mensuração do FS nos T0+ e T0+', além do período total de administração do *spray* com pilocarpina são justificadas de acordo com estudo e indicação descritos na bula do Salagen[®], onde no tempo de 1,25h, a pilocarpina atingiu sua concentração máxima de 14,61mg/mL, assim como o uso do comprimido por um período de 12 semanas ou mais é esperado alívio dos sintomas dos pacientes (Pfizer Canada Inc, 2010).

As orientações do estudo ocorreram no T0. A mensuração do FS ocorreu nos T0, T0+, T1, T2, T3, T0', T0+', T1', T2' e T3'; a aplicação dos questionários ocorreu nos T0, T1, T2, T3, T0', T1', T2' e T3' (Fluxograma 1).

Administração do *spray*: 3 borrifadas a cada 8 horas. De acordo com a concentração do *spray* (1,54%), as 3 borrifadas equivalem a 5mg, correspondente à dose administrada do Salagen[®] para cada 8 horas.

Fluxograma 1 – Etapas do estudo.

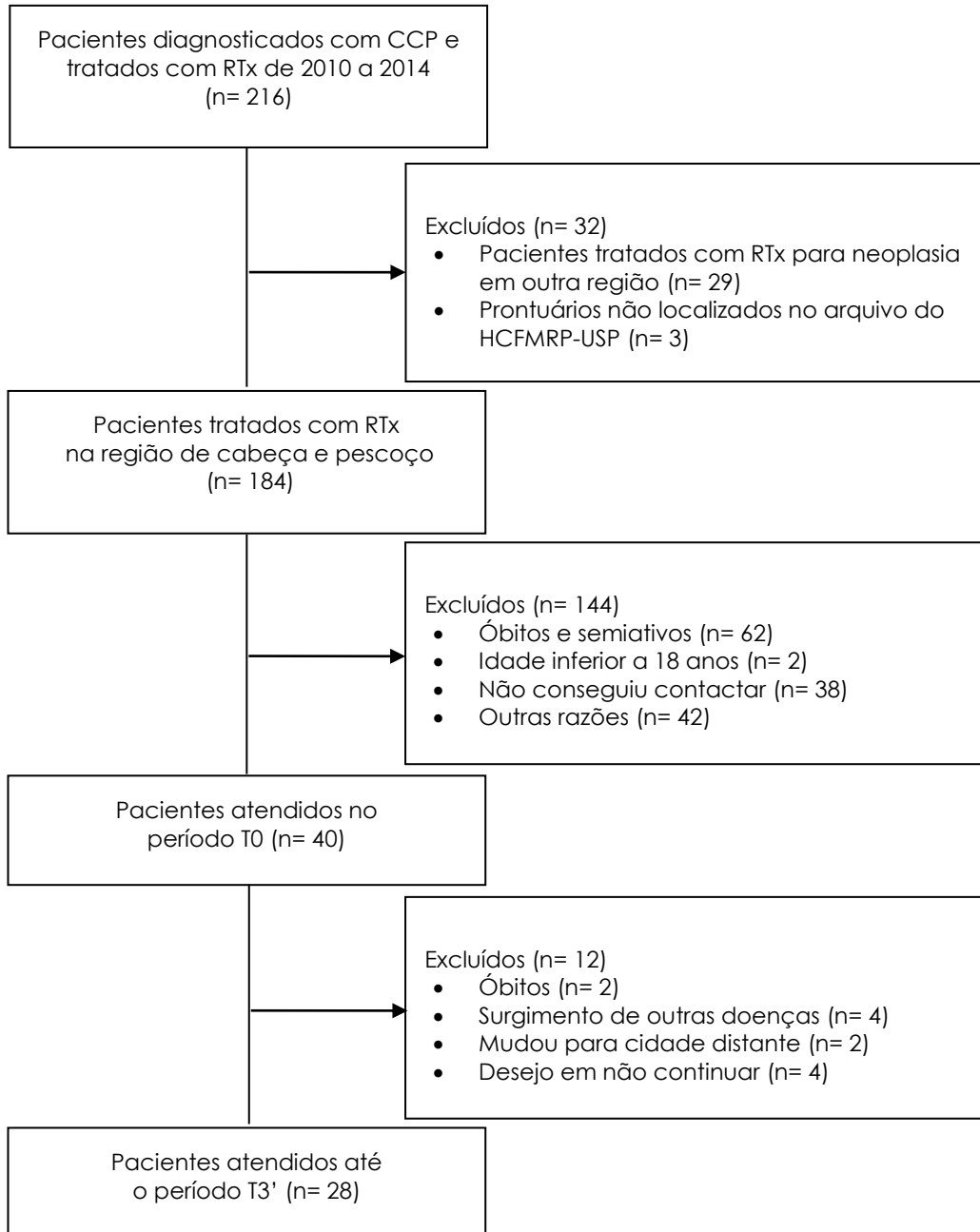


Fonte: Pereira (2017).

4.5 Tamanho da amostra

A determinação do tamanho da amostra deu-se por conveniência, de acordo com a disponibilidade de pacientes diagnosticados com CCP e tratados com RTx no HCFMRP-USP, e estão dispostos no Fluxograma 2.

Fluxograma 2 – Determinação da amostra, desde a análise dos prontuários, até o “n” final do estudo.



Fonte: Pereira (2017).

4.6 Randomização

Os pacientes com xerostomia decorrente da RTx foram randomizados na consulta inicial (T0), de acordo com a ordem de comparecimento, por meio de sorteio com numeração previamente aleatorizada no *software* Microsoft Office Excel® 2010. Considerando que independente do *spray* inicialmente utilizado, após o *washout* ocorreu o *crossover*, de modo que o mesmo paciente utilizasse os dois tipos de *spray*.

4.7 Cegamento

Os participantes e os pesquisadores avaliadores não tiveram acesso ao tipo do produto aplicado (duplo-cego).

Um dos pesquisadores recebeu os *sprays* produzidos no Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCFRP/USP com o rótulo previamente elaborado, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 67/07 que rege a rotulação de manipulações magistrais.

O pesquisador responsável por manusear os rótulos (o mesmo responsável pela produção dos *sprays*), arquivou a composição do *spray* (com ou sem pilocarpina) associado ao nome do participante, de acordo com a numeração selecionada no sorteio da primeira consulta, para resguardá-lo quanto ao lote de fabricação do *spray*, a composição do *spray* usado em cada período do estudo e ao final identificar o cegamento.

4.8 Crossover

Os participantes inicialmente alocados no G1, após o período *washout*, de um mês, passaram a pertencer ao G2 e vice-versa, de forma a possibilitar o uso dos dois *sprays* pelo mesmo participante para serem verificadas as possíveis variações de resposta.

Nesta etapa do estudo, os frascos com os *sprays* utilizados foram recolhidos pela equipe da pesquisa para ser verificada a correta adesão do participante ao uso do *spray*.

4.9 Análise dos resultados

Os dados provenientes do FS (mL/min) e das respostas dos questionários XI (escores de 1 a 5) e OHIP-14 (escores de 0 a 4) foram analisados por meio do *software IBM SPSS Statistic*, versão 20.0.

Os resultados foram submetidos separadamente, de acordo com cada variável, ao teste de normalidade *Shapiro-Wilk* ($n < 30$), e apresentaram distribuição não normal. Desta forma prosseguiu-se com estatística não paramétrica, utilizando-se o teste de *Wilcoxon* para comparar dois grupos / tempos e *Friedman* para comparar mais de dois tempos. Quando a comparação entre os tempos T0, T1, T2 e T3 apresentaram-se significantes ($p < 0,05$), aplicou-se o pós-teste de *Stepwise stepdown*.

Para verificar a presença de correlação entre o FS e as variáveis subjetivas (experiência de xerostomia e qualidade de vida), para os tempos iguais, utilizou-se o teste de *Spearman*. Considerando os coeficientes de correlação fraca ($< 0,4$), moderada ($\geq 0,4$ a $< 0,5$) e forte ($\geq 0,5$) (Hulley et al., 2008).

5 Resultados

5 RESULTADOS

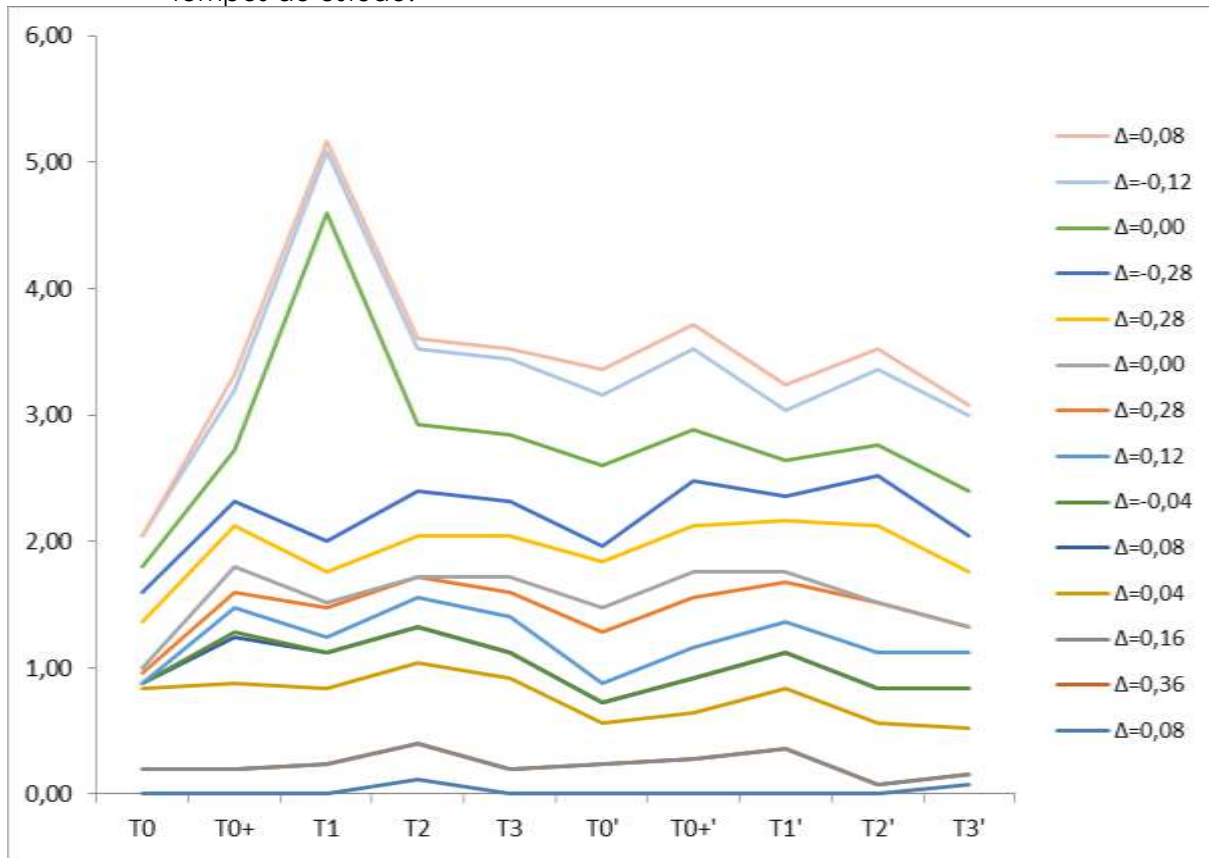
Os 28 participantes do estudo, apresentaram idade média de 60,61 anos, sendo que 21 (75%) eram do gênero masculino e 7 (25%) do gênero feminino.

Os resultados estão dispostos de acordo com cada variável estudada, para os diferentes períodos de avaliação. De modo geral, os participantes, independente do grupo inicialmente alocado, foram agrupados independente da sequência de uso do *spray* sem ou com pilocarpina em grupo controle negativo (C) e grupo com pilocarpina (P).

5.1 Fluxo salivar

Os gráficos 1 e 2 mostram a representação do FS por participante de acordo com o grupo ao qual foi alocado, desta forma pode-se verificar o comportamento do FS individualmente no decorrer do estudo para os participantes que iniciaram o estudo usando o *spray* com pilocarpina (G1) (Gráfico 1), e posteriormente os que iniciaram usando o *spray* sem pilocarpina (G2) (Gráfico 2).

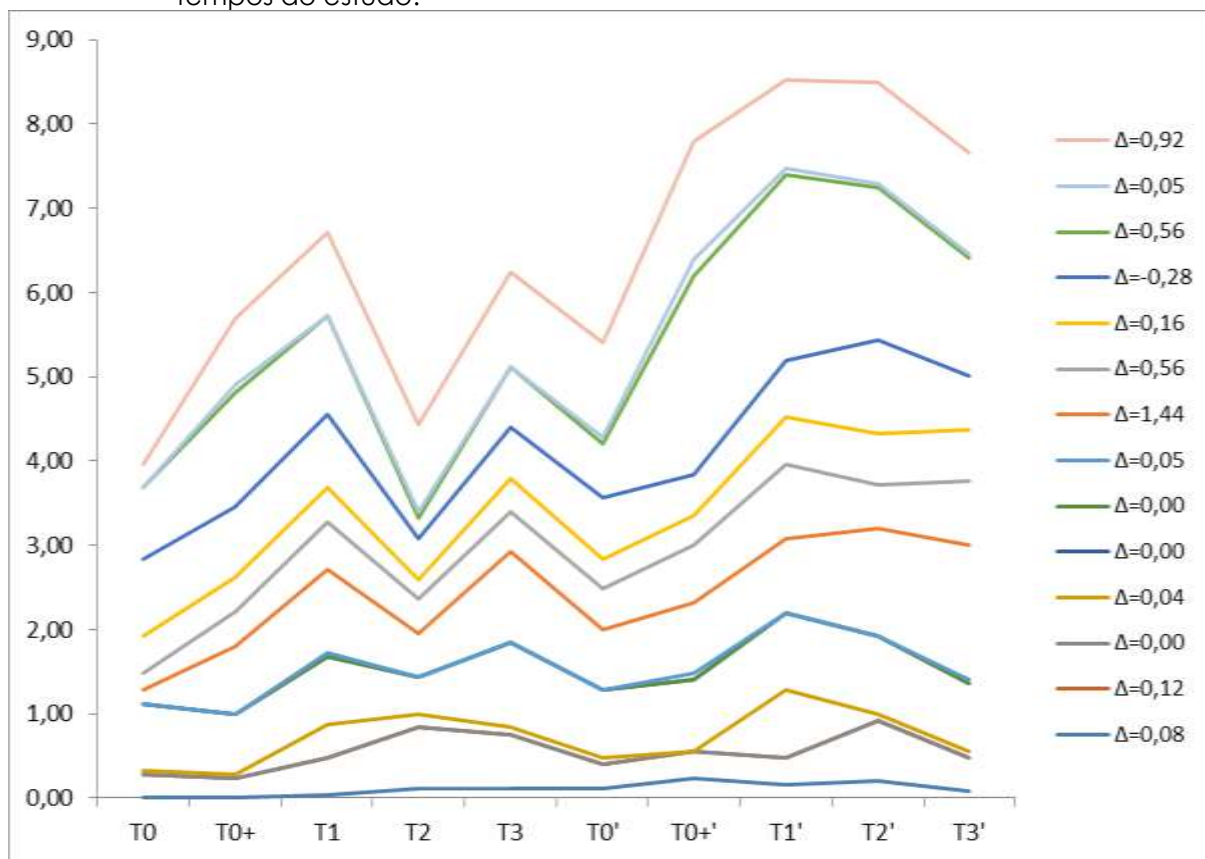
Gráfico 1 – Ilustração gráfica dos valores do FS para cada paciente do G1 ao longo dos tempos do estudo.



Evolução do FS (eixo y) individualmente para cada período de avaliação (eixo x). Δ = diferença entre o FS em T3' (T3' – usando o spray sem pilocarpina) e T0 (T0 – usando o spray com pilocarpina).

Fonte: Pereira (2017).

Gráfico 2 – Ilustração gráfica dos valores do FS para cada paciente do G2 ao longo dos tempos do estudo.



Evolução do FS (eixo y) individualmente para cada período de avaliação (eixo x). Δ = diferença entre o FS em T3' (T3' – usando o spray com pilocarpina) e T0 (T0 – usando o spray sem pilocarpina).

Fonte: Pereira (2017).

Foi verificado que dentre os cinco participantes que apresentaram $\Delta=0,00$, alocados nos dois grupos, quatro iniciaram, permaneceram e terminaram o estudo com sialometria 0,00 mL/min; e somente um participante, pertencente ao G2, iniciou com FS em 0,80 mL/min e terminou com o mesmo valor, apresentando maiores picos de produção de saliva no período em que utilizou o spray com pilocarpina.

Os valores da média, desvio padrão, mediana, quartis 1 e 3 (Q1 e Q3), valores mínimo (Min) e máximo (Max) dos grupos C e P nos diferentes períodos de tempo, com a identificação de possíveis comparações significantes entre grupos e/ou períodos de tempo estão dispostos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Distribuição da média, desvio padrão, mediana, quartis 1 e 2 (Q1 e Q3), valores mínimo e máximo (Min e Max) em T0 e T0+ para os grupos C e P.

Grupo	Tempo	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Q1	Q3	Min	Max
C	T0	28	0,26	0,27	0,20 ^a	0,00	0,39	0,00	0,92
	T0+	28	0,34	0,33	0,28 ^a	0,01	0,41	0,00	1,36
P	T0	28	0,26	0,31	0,16 ^a	0,00	0,45	0,00	1,12
	T0+	28	0,40	0,50	0,22^b	0,09	0,48	0,00	2,36

*comparação entre *sprays*, teste de *Wilcoxon*.

**comparação entre os tempos, teste de *Wilcoxon*; ^a^bletras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes entre os tempos para o mesmo tipo de *spray*.

Fonte: Pereira (2017).

Ao comparar T0 e T0+, para o grupo controle, não foi observada diferença estatisticamente significativa no FS entre o *baseline* e uma hora depois do início do uso do produto ($p=0,058$). Ao comparar T0 e T0+, para P, foi observada diferença estatisticamente significativa com aumento do fluxo salivar uma hora após o início do uso ($p=0,003$).

Tabela 2 – Distribuição da média, desvio padrão, mediana, quartis 1 e 2 (Q1 e Q3), valores mínimo e máximo (Min e Max) em T0, T1, T2 e T3 para os grupos C e P.

Grupo	Tempo	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Q1	Q3	Min	Max
C	T0	28	0,26	0,27	0,20 ^a	0,00	0,39	0,00	0,92
	T1	28	0,35	0,34	0,30 ^a	0,40	0,47	0,00	1,16
	T2	28	0,28	0,26	0,24 ^{Aa}	0,20	0,47	0,00	1,04
	T3	28	0,33	0,34	0,28 ^a	0,20	0,57	0,00	1,12
P	T0	28	0,26	0,31	0,16 ^a	0,00	0,45	0,00	1,12
	T1	28	0,48	0,63	0,24 ^{ab}	0,05	0,77	0,00	2,60
	T2	28	0,43	0,47	0,28 ^{Bb}	0,06	0,63	0,00	1,80
	T3	28	0,40	0,44	0,24 ^b	0,06	0,63	0,00	1,60

*comparação entre *sprays*, teste de *Wilcoxon*, ^A^Bletras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes entre o mesmo tempo para os diferentes tipos *sprays*.

**comparação entre tempos, teste de *Friedman*; pós-teste *Stepwise stepdown*; ^a^bletras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes entre os tempos para o mesmo tipo de *spray*.

Fonte: Pereira (2017).

Ao comparar o FS em cada mês de uso do *spray* pelo teste de *Friedman*, para o grupo *Pilocarpina*, foi verificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). T2 e T3 apresentaram maiores FS que T0 e T1, que apresentaram valores intermediários.

Comparando os grupos C e P pelo teste de *Wilcoxon* em cada tempo, verificou-se que em T2, o grupo P foi maior que o C ($p=0,031$).

Foi avaliado se a sequência de uso dos produtos influenciava na resposta nos diferentes tempos através da avaliação da interação sequência x produto x tempo, e esta não foi significativa ($p=0,641$). Ao comparar os grupos, antes do início de uso de cada *spray*, não houve diferença ($p=0,600$), indicando que os pacientes apresentaram situação semelhante de FS, independentemente de haver um período de *washout*.

5.2 Experiência de xerostomia

Para verificar a experiência de xerostomia, por meio do XI, nos períodos de tempo avaliados, foi disposto no Quadro 4 o valor da mediana e intervalo de confiança, com possíveis significâncias entre os tempos e os grupos para cada item do questionário, bem como possível existência de correlação com o FS.

Quadro 4 – Distribuição da mediana e intervalo de confiança em cada período de tempo, para os grupos C e P, por item do XI

Itens	Grupos	Tempos			
		T0	T1	T2	T3
1. Bebo um pouco de líquido...	C	4,00 (3,60; 4,47)	4,00 (3,30; 4,30)	4,00 (3,47; 4,45) >	4,00 (3,36; 4,41)
	P	5,00 (3,50; 4,58)	5,00 (3,70; 4,60)	5,00 (3,55; 4,60)	4,00 (3,45; 4,39)
2. Sinto a boca seca durante...	C	3,00 (2,30; 3,47) ^{Aa}	4,00 (2,98; 4,10) ^{ab}	4,00 (3,12; 4,18) ^b	3,00 (2,62; 3,84) ^{ab}
	P	4,50 (3,29; 4,40) ^{Ba}	3,50 (2,60; 3,77) ^a	3,00 (2,70; 3,76) ^a	3,50 (2,74; 3,95) ^a
3. Levanto-me a noite para beber	C	3,00 (2,74; 3,95) ^a	3,00 (2,44; 3,56) ^a	3,00 (2,52; 3,71) ^a	3,00 (2,60; 3,77) ^{Aa}
	P	4,00 (3,14; 4,23) ^a	3,00 (3,01; 3,98) ^{ab}	3,00 (2,44; 3,64) ^b	4,00 (3,02; 4,12) ^{Bab}
4. Sinto a boca seca	C	4,00 (3,84; 4,53) ^a	4,00 (3,45; 4,23) ^a	4,00 (3,45; 4,39) ^a	4,00 (3,39; 4,30) ^a
	P	5,00 (4,15; 4,76) ^a	4,00 (3,17; 4,06) ^{ab}	4,00 (3,34; 4,20) ^b	4,00 (3,56; 4,36) ^{ab<}
5. Tenho dificuldade de comer...	C	5,00 (4,31; 4,99) ^a	5,00 (3,96; 4,81) ^a	5,00 (3,61; 4,62) ^{a>}	5,00 (4,10; 4,90) ^a
	P	5,00 (4,56; 4,98) ^a	5,00 (4,25; 4,90) ^{ab}	5,00 (3,96; 4,72) ^b	5,00 (4,44; 4,94) ^{ab}
6. Chupo rebuçados e pastilhas...	C	1,00 (1,46; 2,61)	1,00 (1,31; 2,47)	1,00 (1,35; 2,36)	1,00 (1,48; 2,66)
	P	1,00 (1,49; 2,66)	1,00 (1,26; 2,42)	1,00 (1,40; 2,52)	1,00 (1,45; 2,70)
7. Tenho dificuldade de engolir...	C	3,50 (3,13; 4,02) ^a	4,00 (2,98; 4,10) ^a	3,50 (2,69; 3,84) ^a	3,00 (2,94; 3,90) ^a
	P	5,00 (3,30; 4,47) ^a	4,00 (3,11; 4,27) ^{ab}	4,00 (2,92; 4,00) ^{ab}	4,00 (2,88; 3,88) ^b
8. Sinto a pele do rosto seca	C	1,50 (1,60; 2,77)	1,00 (1,30; 2,08)	1,00 (1,42; 2,42)	1,00 (1,50; 2,56)
	P	1,50 (1,63; 2,82)	1,00 (1,46; 2,61)	1,00 (1,25; 2,28)	1,00 (1,39; 2,30)
9. Sinto os olhos secos	C	1,50 (1,62; 2,84)	1,00 (1,40; 2,28)	1,00 (1,50; 2,50)	1,50 (1,48; 2,43)
	P	1,00 (1,59; 2,87)	1,00 (1,49; 2,66)	1,00 (1,32; 2,21)	1,00 (1,55; 2,68)
10. Sinto os lábios secos	C	4,00 (3,16; 4,14) ^a	3,00 (2,84; 3,92) ^a	3,50 (3,17; 4,06) ^a	3,00 (2,81; 3,96) ^a
	P	5,00 (3,52; 4,55) ^a	4,00 (2,91; 4,16) ^{ab}	3,50 (2,84; 3,92) ^{ab}	4,00 (2,62; 3,83) ^b
11. Sinto o interior do nariz seco	C	3,00 (1,88; 3,11)	2,50 (1,81; 2,88)	1,50 (1,66; 2,86)	2,00 (1,94; 3,13)
	P	3,00 (1,94; 3,29)	3,00 (2,07; 3,23)	2,00 (1,68; 2,78)	2,00 (1,75; 2,78)

^Aletras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes na coluna, para o mesmo item (teste de *Wilcoxon*).

^{ab}letras diferentes indicam diferença estatisticamente significantes na linha, para o mesmo item (teste de *Friedman* + pós-teste *Stepwise stepdown*).

< correlação fraca, # correlação moderada, > correlação forte entre o FS com o item correspondente para o mesmo grupo e período de tempo (teste de *Spearman*).

Fonte: Pereira (2017).

Não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$) para os itens: (1) bebo um pouco de líquido para ajudar a engolir os alimentos; (6) chupo rebuçados e pastilhas para tosse e para aliviar a secura da boca; (8) sinto a pele do rosto seca; (9) sinto os olhos secos; e (11) sinto o interior do nariz seco.

Para o item (2) “sinto a boca seca durante as refeições”, foi observada diferença significativa em T0 entre C e P ($p = 0,005$), com maiores escores para P, mostrando uma maior sensação de boca seca no momento das refeições

no período inicial do estudo para os pacientes deste grupo, apesar que neste momento, a condição relatada não sofre influência por nenhum *spray*. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, foi verificada diferença significativa ($p=0,035$); T2 apresentou maior escore que T0; T1 e T3 apresentaram escores intermediários. Ao comparar os escores em cada mês de uso do *spray*, não foi verificada diferença significativa ($p=0,124$) em P.

No item (3) "levanto-me a noite para beber", foi observada diferença significativa em T3 entre C e P ($p=0,040$), com maiores escores para P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,379$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,049$); T0 apresentou maior escore que T2; T1 e T3 apresentaram valores intermediários.

Para o item (4) "sinto a boca seca", não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,164$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,001$); T0 apresentou maior escore que T2; T1 e T3 apresentaram valores intermediários.

No item (5) "tenho dificuldade de comer alimentos secos", não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,094$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,003$); T0 apresentou maior escore que T2; T1 e T3 apresentaram valores intermediários.

Para o item (7) "tenho dificuldade de engolir certos alimentos", não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,580$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,032$); T0 apresentou maior escore que T3; T1 e T2 apresentaram valores intermediários.

No item (10) "sinto os lábios secos", não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,404$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,010$); T0 apresentou maior escore que T3; T1 e T2 apresentaram valores intermediários.

Após aplicar o teste de *Spearman* para verificar a existência de correlação entre o FS e os itens do XI, foi encontrado:

- Correlação forte positiva com: item 1 – C em T2 ($r=0,512 / p=0,005$) e item 5 – C em T2 ($r=0,527 / p=0,004$); o que significa que quanto maior o FS, os pacientes do grupo C em T2, mais bebiam um líquido para ajudar a engolir os alimentos, além de possuir dificuldade de engolir alimentos secos.

- Correlação fraca negativa com: item 4 – P em T3 ($r=-0,375 / p=0,049$), o que significa que quanto maior o FS, os pacientes do grupo P em T3, menos sentiam a boca seca.

5.3 Qualidade de vida

Para verificar o impacto das condições de saúde bucal sobre a qualidade de vida, por meio do OHIP-14, nos períodos de tempo avaliados, foi disposto no Quadro 5 o valor da mediana e intervalo de confiança, com possíveis significâncias entre os tempos e os grupos para cada item do questionário, bem como possível existência de correlação com o FS.

Quadro 5 – Distribuição da mediana e intervalo de confiança em cada período de tempo, para os grupos C e P, por item do OHIP-14.

Itens	Grupos	Tempos			
		T0	T1	T2	T3
1. Teve problemas para falar alguma...	C	0,00 (0,50; 1,58)	1,00 (0,64; 1,74)	1,00 (0,64; 1,66)	1,00 (0,57; 1,50)
	P	0,50 (0,66; 1,72)	2,00 (0,99; 2,16)	0,00 (0,44; 1,40)	0,50 (0,48; 1,51)
2. O sabor dos alimentos tem piorado...	C	0,50 (0,54; 1,46) ^a	0,00 (0,43; 1,50) ^a	0,00 (0,27; 0,96) ^a	0,00 (0,38; 1,23) ^a
	P	2,00 (1,16; 2,15) ^a	1,00 (0,70; 1,68) ^{ab}	0,00 (0,47; 1,45) ^{ab}	1,00 (0,58; 1,41) ^b
3. Já sentiu dores fortes em sua boca	C	0,50 (0,51; 1,33)	0,00 (0,23; 0,99)	0,00 (0,32; 1,13)	0,50 (0,50; 1,34)
	P	0,00 (0,46; 1,61)	0,00 (0,36; 1,17)	0,00 (0,35; 1,34)	0,00 (0,35; 1,34)
4. Tem se sentido incomodado ao...	C	2,00 (2,01; 3,06) ^a	2,00 (1,20; 2,34) ^b	2,00 (1,24; 2,38) ^{ab}	2,00 (1,31; 2,46) ^{ab}
	P	2,50 (1,88; 3,04) ^a	2,00 (1,38; 2,47) ^a	2,00 (1,28; 2,26) ^a	2,00 (1,56; 2,58) ^a
5. Tem ficado pouco à vontade por...	C	1,50 (0,92; 2,16)	0,50 (0,62; 1,76)	1,50 (0,91; 2,08)	1,00 (0,80; 2,12) [#]
	P	2,00 (1,30; 2,62)	2,00 (1,04; 2,11)	1,00 (0,66; 1,88)	1,00 (0,91; 2,16)
6. Já se sentiu estressado por causa de...	C	0,00 (0,38; 1,47) ^A	1,50 (0,75; 1,86)	0,50 (0,63; 1,67)	1,00 (0,66; 1,72) [#]
	P	1,50 (0,80; 2,04) ^B	0,00 (0,58; 1,80)	0,00 (0,48; 1,59)	0,00 (0,53; 1,62)
7. Sua alimentação tem sido preju...	C	2,00 (1,60; 1,86) [#]	2,00 (1,10; 2,44) [#]	2,00 (1,00; 2,15)	2,00 (0,98; 2,24)
	P	2,00 (1,56; 2,74) [#]	2,00 (1,33; 2,51) [#]	2,00 (0,88; 2,04)	2,00 (1,42; 2,64)
8. Teve que parar suas refeições...	C	0,50 (0,57; 1,50)	0,50 (0,58; 1,57)	1,00 (0,65; 1,58)	1,50 (0,78; 1,76)
	P	2,00 (0,92; 1,84)	1,50 (0,97; 2,02)	1,00 (0,73; 1,50)	1,50 (0,81; 1,88)
9. Tem encontrado dificuldades para...	C	0,00 (0,40; 1,44)	0,00 (0,21; 1,01) ^A	1,00 (0,61; 1,61)	0,00 (0,36; 1,17)
	P	1,00 (0,72; 1,88)	2,00 (0,83; 1,63) ^B	0,00 (0,42; 1,50)	0,50 (0,54; 1,61)
10. Já se sentiu um pouco envergonha...	C	0,00 (0,44; 1,64)	0,00 (0,70; 2,14)	1,00 (0,76; 2,01)	0,00 (0,76; 1,54)
	P	1,00 (0,88; 2,26)	1,50 (0,83; 2,08)	0,00 (0,58; 1,88)	0,50 (0,60; 1,71)
11. Tem estado um pouco irritado com...	C	0,00 (0,23; 0,99)	0,00 (0,34; 1,28)	0,00 (0,32; 1,06)	0,00 (0,36; 1,10)
	P	0,00 (0,47; 1,60)	0,00 (0,34; 1,35)	0,00 (0,28; 1,18)	0,50 (0,56; 1,52)
12. Tem tido dificuldade de realizar...	C	0,00 (0,32; 1,06)	0,00 (0,30; 1,08)	0,00 (0,38; 1,45)	0,00 (0,32; 1,21)
	P	0,50 (0,60; 1,71)	0,00 (0,32; 1,21)	0,00 (0,18; 0,97)	0,50 (0,51; 1,41)
13. Já sentiu que a vida em geral...	C	1,50 (0,93; 2,14) ^a	0,00 (0,62; 1,76) ^{a#}	0,50 (0,64; 1,89) ^a	0,50 (0,68; 1,86) ^a
	P	2,00 (1,04; 2,26) ^a	0,50 (0,54; 1,52) ^{ab}	1,00 (0,60; 1,71) ^{ab}	1,00 (0,58; 1,57) ^b
14. Tem estado sem poder fazer suas...	C	0,00 (0,16; 0,92)	0,00 (0,21; 1,17)	0,00 (0,41; 1,36)	0,00 (0,26; 1,04)
	P	0,00 (0,54; 1,61)	0,00 (0,38; 1,38)	0,00 (0,21; 0,86)	0,00 (0,33; 1,26)

^Aletras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes na coluna, para o mesmo item (teste de Wilcoxon).

^{ab}letras diferentes indicam diferença estatisticamente significantes na linha, para o mesmo item (teste de Friedman + pós-teste Stepwise stepdown).

< correlação fraca, # correlação moderada, > correlação forte entre o FS com o item correspondente para o mesmo grupo e período de tempo (teste de Spearman).

Fonte: Pereira (2017).

Não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$) para os itens: (1) teve problemas para falar alguma palavra; (3) já sentiu dores fortes na boca;

(5) tem ficado pouco à vontade; (7) a alimentação tem sido prejudicada; (8) teve que parar suas refeições; (10) já se sentiu um pouco envergonhado; (11) tem se irritado com outras pessoas; (12) tem tido dificuldade de realizar suas atividades diárias; (14) tem estado sem poder fazer as suas atividades diárias.

Para o item (2) “o sabor dos alimentos tem piorado”, não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,590$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,004$). T0 apresentou maior escore que T3; T1 e T2 apresentaram valores intermediários.

No item (4) “você tem se incomodado ao comer algum alimento”, não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, foi verificada diferença significativa ($p=0,033$). T0 apresentou maior escore que T1; T2 e T3 apresentaram valores intermediários. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, não foi verificada diferença significativa ($p=0,143$).

Para o item (6) “já se sentiu estressado”, foi observada diferença significativa em T0 entre C e P ($p=0,046$), com maiores escores para P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, não foi verificada diferenças significantes.

No item (9) “tem encontrado dificuldades para relaxar”, foi observada diferença significativa em T2 entre C e P ($p=0,006$), com maiores escores para P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, não foi verificada diferenças significantes.

Para o item (13) “já sentiu que a vida em geral ficou pior”, não foi observada diferença significativa entre C e P. Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo C, não foi verificada diferença significativa ($p=0,189$). Ao comparar cada mês de uso do *spray*, para o grupo P, foi verificada diferença significativa ($p=0,037$). T0 apresentou maior escore que T3; T1 e T2 apresentaram valores intermediários.

Após aplicar o teste de *Spearman* para verificar a existência de correlação entre o FS e os itens do OHIP-14, foi encontrado:

- Correlação moderada negativa com: item 7 – C em T0 ($r=-0,547 / p=0,014$), item 7 – P em T0 ($r=-0,446 / p=0,017$), item 7 – C em T1 ($r=-0,407 / p=0,004$), item 13 – C em T1 ($r=-0,412 / p=0,033$), item 5 – C em T3 ($r=-0,409 / p=0,030$) e item 6 – C em T3 ($r=-0,428 / p=0,023$); o que significa que quanto maior o FS, os pacientes dos grupos C e P em T0, menos sentiam a alimentação prejudicada; além de quanto maior o FS para os pacientes do grupo C em T1 e T3, menos sentiam a alimentação prejudicada, menor incômodo, estresse e sentimento de piora da vida em geral.

- Correlação forte negativa com: item 7 – P em T2 ($r=-0,522 / p=0,005$), o que significa que quanto maior o FS, os pacientes do grupo P em T2, menos sentiam a alimentação prejudicada.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Considerando a hipossalivação / xerostomia como um sinal / sintoma frequente em pacientes com diferentes condições sistêmicas de saúde, as suas ocorrências provocam diversas limitações as quais reduzem a capacidade do desenvolvimento das atividades funcionais e sociais dos indivíduos, impactando de forma negativa sobre a QV (Pereira, 2015; Visacri et al., 2015; Espenel et al., 2017; Wolff et al., 2017). Este estudo foi relevante por avaliar clinicamente, de forma inédita uma nova formulação farmacêutica de pilocarpina, para uso tópico (*spray*), com melhor viabilidade de uso e financeira, e menor efeito sistêmico, de modo a proporcionar maior acesso e segurança aos usuários (Santos et al., 2014a; Santos et al., 2014b).

Ao verificar a efetividade da formulação de pilocarpina a 1,54% em *spray* sobre o FS e experiência de xerostomia em pacientes irradiados para CCP, assistidos pelo HCFMRP-USP, e seu impacto sobre a QV, obtivemos: aumento no FS, com acréscimo significativo para uma hora imediatamente após o uso do *spray* e no segundo mês de uso; melhoria na experiência de xerostomia e na qualidade de vida.

Ao verificar o FS estimulado, obtivemos:

i) maior produção de saliva para os períodos em que se fazia uso do *spray* com pilocarpina, como obtido pela análise dos gráficos 1 e 2. Verificou-se também a presença do valor positivo de Δ para 19 participantes; $\Delta = 0$ para cinco, dentre os quais, quatro não conseguiram expelir saliva em nenhum período de avaliação devido mutilação cirúrgica para o tratamento antineoplásico, mesmo diante desta condição, estes pacientes no momento da avaliação feita com OHIP 14 e XI referiram a presença de saliva e maior conforto. Nossos dados são corroborados pelos estudos de Nikles et al. (2015) e Tanigawa et al. (2015), que testaram o uso tópico da pilocarpina por meio de bochechos, mostrando aumento no FS em pacientes com câncer e idosos, respectivamente;

ii) aumento na excreção de saliva uma hora após o uso do *spray* com pilocarpina a 1,54%, no grupo controle não houve aumento significativo do FS, entretanto este aumento foi significativo para o grupo P ($p=0,003$). Em estudos realizados por Pfizer Inc Canada (2010), Kim et al. (2014) e Santos et al. (2014a), foi verificada produção de saliva em curtos períodos de tempo após a administração da pilocarpina por vias sistêmica (oral) e tópica (enxaguatório bucal);

iii) o aumento na secreção salivar com o passar dos períodos para ambos os grupos, entretanto estes valores mostraram-se significantes maiores em T2 para P ($p=0,031$). No decorrer dos tempos para o grupo P, o maior FS foi verificado em T2 e T3 ($p=0,002$). Vivino et al. (1999), Braga et al. (2009), Abbasi; Farhadi; Esmaili (2013), Tanigawa et al. (2015), Yang et al. (2016), Cheng et al. (2016), Gil-Montoya et al. (2016) e Mercadante et al. (2017) mostraram por meio de estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas com meta-análise a eficácia da pilocarpina sobre a produção de saliva em pacientes com hipossalivação, independente se usado topicamente ou sistemicamente.

iv) apesar de não ter encontrado aumento significativo no FS para o grupo controle, foi constatado o aumento no FS do período T0 para o T3, desta forma comprovando o efeito positivo do placebo (Boehm et al., 2017).

A experiência de xerostomia, por meio do XI, mostrou que:

i) para os itens: (1) bebo um pouco de líquido para ajudar a engolir os alimentos; (6) chupo rebuçados e pastilhas para tosse e para aliviar a secura da boca; (8) sinto a pele do rosto seca; (9) sinto os olhos secos); e (11) sinto o interior do nariz seco, que não foram encontrados diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos e entre os tempos, apesar ter havido uma diminuição nos escores dos itens (1), (8) e (11) com o passar dos períodos para P, conferindo satisfação para estes itens do XI, assim como nos estudos de Nikles et al. (2015) e Tanigawa et al. (2015) que verificaram uma melhoria no sintoma de boca seca após o uso da pilocarpina tópica (bochecho);

Apesar da subjetividade das respostas, a diminuição dos escores para o grupo P com o passar dos períodos revelou melhoria na experiência de xerostomia, assim como verificado nos estudos de Nikles et al. (2015) e Tanigawa et al. (2015) que avaliaram pacientes com xerostomia e foram submetidos a terapêutica medicamentosa a base de pilocarpina para uso tópico. Além de melhoria da experiência de xerostomia referida qualitativamente em estudo de Appleby et al. (2016).

Ao verificar a correlação desta variável com o FS, foi encontrado para o grupo C, que mesmo com o aumento do FS, os participantes relataram “beber um pouco de líquido para ajudar a engolir os alimentos” e “possuir dificuldade de engolir alimentos secos” ($r > 0,5$ / $p < 0,05$); em contrapartida, para o grupo P, quanto maior o FS, menor a sensação de boca seca, assim como foi verificado nos estudos de Nikles et al. (2015) e Tanigawa et al (2015) uma correlação de maior produção de FS com melhoria na experiência de xerostomia.

A qualidade de vida, por meio do OHIP-14, mostrou que:

i) apesar de não ter verificado diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos e entre os tempos, foi encontrado uma diminuição nos escores dos itens (1), (5), (8) e (10) com o passar dos períodos para P, indicando melhora da QV de acordo com o uso, assim como nos estudos de Anabel et al. (2016) e Wyatt et al. (2016) os quais foram realizados tratamentos para xerostomia e foi encontrado melhora na QV dos participantes que usavam os produtos experimentais;

ii) ao comparar os grupos C e P: verificou-se que os escores foram maiores estatisticamente ($p < 0,05$): (6) já se sentiu estressado – em T0 para P, e (9) tem encontrado dificuldades para relaxar – em T1 para P. Apesar de em T1 já haver influência do *spray* com pilocarpina para este item, ambas as condições se tratam de parâmetros muito gerais da condição de vida do indivíduo, o qual não necessariamente possa estar relacionado ao tratamento aplicado, mesmo no questionário reportando à condição de saúde bucal;

iii) ao comparar os períodos de tempo, os escores tiveram aumento significativo ($p < 0,05$) após T0, para o grupo C, em: (4) você tem se incomodado ao comer algum alimento. Este desconforto aumentado associado à alimentação, está diretamente ligada às estruturas anatômicas responsáveis envolvidas no processo alimentar que são afetadas pela condição de boca seca;

iv) ao comparar os períodos de tempo, os escores diminuíram significativamente ($p < 0,05$) após T0, para o grupo P, em: (2) o sabor dos alimentos tem piorado, (13) já sentiu que a vida em geral ficou pior. A redução significativa destes itens, agregado a diminuição dos escores dos demais itens, mesmo que sem significância estatística sugerem melhoria na QV;

Ao considerar a QV como um parâmetro que sofre influência pelos aspectos culturais e de valores, e varia conforme os objetivos, expectativas, padrões e preocupações (WHO, 1997; Klein et al., 2014), esta variável de ampla e subjetiva influência, apresentou pouca variação nos escores de maneira geral, entretanto, verificou-se diminuição dos escores, associada a dois itens para o grupo P e aumento de escore para um item em C. A condição de melhoria na QV em pacientes com xerostomia também foi reportado por Kakoei et al. (2012), Enoki et al. (2014), Wyatt et al. (2016) Islas-Granillo et al. (2017).

Ao correlacionar o FS com esta variável, foi encontrado para o grupo C, nos itens 5, 6, 7, e 13, que a diminuição do FS, aumentou a severidade destes itens ($0,4 \leq r < 0,5$ / $p < 0,05$); em contrapartida, para o grupo P, no item 7, implicou que quanto maior o FS, menos a alimentação tem sido prejudicada, desta forma, a melhoria na QV está associada ao aumento do FS, assim como encontrado no estudos de Anabel et al. (2016), que após realização de terapêutica para a xerostomia, foi reportado melhoria na QV.

Mesmo diante dos fatores limitantes do nosso estudo, a metodologia empregada nos possibilita que este ensaio clínico possa ser aplicado em outros grupos de pacientes com xerostomia decorrentes de outras etiologias. De acordo com os dados coletados de 28 pacientes, há indicação de que a

utilização do *spray* com pilocarpina para os pacientes que sofrem com boca seca, por ter se mostrado um produto eficaz e seguro, sem relatos de efeitos adversos pelos participantes que a utilizaram, com satisfação após o uso, revelado pela melhora dos escores do XI e do OHIP-14, bem como pelos relatos pessoais durante as consultas.

O desenho deste estudo, consiste em um modelo de pesquisa clínica com grande respaldo científico, por se tratar de um ensaio clínico randomizado (aleatorizado), controlado, duplo-cego, e *crossover* (cruzado) após um período de *washout* (sem qualquer intervenção). Desta forma, o mesmo participante utiliza o produto experimental e seu controle *stricto* (*spray* com e sem pilocarpina), em períodos de tempos diferentes, de modo a obter-se as possíveis variações de resposta, refletindo em grande confiabilidade dos resultados obtidos (Brown Jr, 1980; Vaz et al., 2004; Souza, 2009; Boehm et al., 2017). Além de terem sido aplicados instrumentos de medida, validados e expandidos para uso em todo o mundo, empregados também em estudos publicados em periódicos de elevado impacto.

Ainda, é importante comentar que este teste clínico só foi delineado após a comprovação prévia por meio de testes pré-clínicos em animais com respostas satisfatórias. Assim, Santos et al. (2014a) após desenvolverem a formulação de pilocarpina em *spray*, testaram em ratos a ação do fármaco topicamente e sistemicamente e comprovaram maior produção de saliva com menores efeitos colaterais para a formulação aplicada tópica. Outro aspecto relevante é a presença do grupo controle negativo, que mesmo ao ser utilizado um produto sem nenhum agente sialogogo, além de lubrificar a cavidade bucal, age como um efeito placebo, o qual é reportado pela literatura que de acordo com a condução do estudo, tal como ensaios randomizados com *crossover*, há uma resposta positiva do placebo sobre a(s) variável(is) estudadas (Boehm et al., 2017).

Por se tratar de um ensaio clínico, deve-se considerar diferentes fatores, desde os critérios de inclusão e exclusão, conduta das avaliações e

coleta dos dados, nosso estudo apresentou algumas limitações não contornáveis no período em que o estudo se desenvolveu:

i) não foi proposto como critério de inclusão / exclusão especificidade do tipo de RTx realizada, com delimitação precisa da área irradiada, intervalo de dose e quantidade de sessões de RTx, realização de cirurgia ressectiva que impossibilitasse expelir a saliva durante o exame de FS;

ii) não foi estabelecido previamente um valor base de FS e/ou parâmetro clínico de xerostomia para incluir os pacientes no estudo;

iii) falta de padronização do horário de administração dos *sprays* e das consultas para cada participante, de modo a tornar mais preciso a resposta do *spray* diante das variáveis avaliadas;

iv) alguns participantes relataram não haver utilizado o *spray* em determinados dias, em decorrências de situações particulares (ter viajado, ter ido trabalhar, ter acompanhado familiar hospitalizado e esquecido de levar o frasco, por exemplo) ou até mesmo por esquecimento;

v) outros participantes relataram ter usado o *spray* do modo como foi instruído, porém ao verificar o frasco na consulta de avaliação, a quantidade de líquido contido era maior do que deveria possuir;

vi) três participantes haviam realizado cirurgia ressectiva de mandíbula ou língua e não conseguiam expelir a saliva durante a sialometria, e uma outra paciente não conseguiu cuspir em nenhuma dos períodos do estudo, entretanto, todos referiram ter havido produção de saliva e maior conforto após iniciar o uso do *spray*;

vii) o estresse do atendimento e a condição psicológica podem inibir o sistema nervoso parassimpático atuando na redução do fluxo salivar (Dost e Farah, 2013);

viii) as características culturais e de valores podem afetar as respostas dos questionários XI e OHIP-14, por se tratarem de itens subjetivos;

ix) não foram realizados acompanhamentos posteriores (*follow-up*) após o término de uso dos *sprays*, de modo a verificar as respostas dos participantes sem fazerem uso de qualquer tipo de *spray*.

A contribuição clínica deste estudo de acordo com os resultados obtidos, verificado pelo aumento do FS, associado à melhoria da experiência de xerostomia e QV dos participantes, é que a formulação de pilocarpina a 1,54% em *spray* mostrou-se como uma possibilidade de tratamento eficaz para a xerostomia em pacientes irradiados para CCP, podendo ser usado também para pacientes com xerostomia por outras etiologias. Com maior acessibilidade, por ser possível de adquirir em farmácias de manipulação, com possibilidade de adaptar a posologia, possuir facilidade no uso e custo reduzido ao comparar com as demais opções terapêuticas disponíveis no comércio.

Torna-se importante testar a efetividade de menores concentrações da formulação de pilocarpina em *spray* em estudos clínicos futuros, afim de expor os pacientes a concentrações mais baixas do fármaco, mesmo a concentração usada neste estudo ser considerada segura. Também é interessante considerar a terapêutica proposta para tratar pacientes com xerostomia de outras etiologias além dos tratados com RTx para CCP.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, concluímos que os participantes avaliados neste estudo clínico que usaram a formulação de pilocarpina em *spray* apresentaram:

- Aumento do FS, com valores significativamente maiores uma hora após o uso imediato e dois meses de uso contínuo;
- Melhoria na experiência de xerostomia, visto a diminuição significativa dos escores em cinco dos 11 itens do XI com o passar dos períodos, enquanto que para os demais itens não houveram aumento dos escores;
- Melhoria na QV, verificado pela diminuição significativa dos escores em três dos 14 itens do OHIP-14 com o passar dos períodos, enquanto que para os demais itens não houveram aumento dos escores.

Referências

REFERÊNCIAS²

Abbasi F, Farhadi S, Esmaili M. Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect*. 2013;7(2):86-90.

Acevedo AA. Saliva and oral health. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):1-9.

Alencar ARP. Tratamento da mucosite oral radio e quimioinduzida: comparação entre protocolo medicamentoso convencional e tratamentos com lasers em baixa intensidade [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de pesquisa energéticas e nucleares; 2011.

Almeida AA, Loureiro CA, Araújo VE. Um estudo transcultural de valores de saúde bucal utilizando o instrumento OHIP-14 (Oral Health Impact Profile) na Forma Simplificada. Parte I: Adaptação cultural e lingüística. *UFES Rev Odontol*. 2004; 6:6-15.

Alvarenga FAS et al. Oral health impact profile in the quality of life of patients over 50 years old of two public institutions of Araraquara city, SP, Brazil. *Rev Odontol UNESP*. 2011;40(3):118-124.

Alvarez-Camacho M et al. A Systematic review of smell alterations after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.02.003>.

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016.

Amerongen AVN, Veerman EVI. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2003;11:226-231.

Anabel NM et al. Natural products for the management of xerostomia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med*. 2016; doi: 10.1111/jop.12487.

Appleby NJ et al. General practitioners' knowledge and management of dry mouth – A qualitative study. *Aust Fam Physician*. 2016;45(12):902-906.

Boehm K et al. Does the model of additive effect in placebo research still hold true? A narrative review. *JRSM Open*. 2017;8(3):1-11.

² Referências de acordo com as Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP – parte IV (Vancouver), 2016.

Boing AF. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2007.

Braam PM et al. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2006; 66(4):975-980.

Braga MA et al. Comparison of the effects of pilocarpine and cevimeline on salivary flow. *Int J Dent Hygiene.* 2009;7:126-130.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia brasileira, 2010. Brasília, 2010. 5 ed. v 1.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Abordagens básicas para o controle do cancer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2011

_____. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2016.

Brimhall J et al. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist.* 2013;33(3):123-127.

Brown Jr BW. The crossover experiment for clinical trial. *Biometrics.* 1980;36:69-79.

Cardemil F. Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza e cuello. *Rev Chil Circ.* 2014;66(6):614-622.

Casati MFM et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2012;41(4):186-191.

Castro Junior G, Federico MHH. Evaluation, prevention and management of radiotherapy induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:266-270.

Cheng CQ et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(4):236-43.

Christopher K. Impact of treatment modality on quality of life of head and neck cancer patients: Findings from an academic medical institution. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg.* 2016; doi: 10.1016/j.amjoto.2016.12.003.

Costa Ferreira B et al. Biological dose-escalated definitive radiation therapy in head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2017; doi: 10.1259/bjr.20160477.

- da Mata ADSP et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Dis.* 2012;18:293-298.
- Davies NA, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; doi: 10.1002/14651858.CD003782.pub3.
- de Graeff A et al. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:332-339.
- Dirix P et al. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2008;16:171-179.
- Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. *Aust Dent J.* 2013;58:11-17.
- Enoki K et al. Influence of xerostomia in oral health – related quality of life in the elderly: a 5-year longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117:716-721.
- Espenel S et al. Ototoxicité radio-induite et chimio-induite dans les cancers ORL: de la prévention primaire à la prévention tertiaire. *Cancer Radiother.* 2017;21(1):77-83.
- Felce D, Perry J. Quality of life: Its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995;16(1):51-74.
- Frydrych AM. Dry mouth: xerostomia and salivary gland hypofunction. *Aust Fam Physician.* 2016;45(7):488-92.
- Furness S et al. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; doi: 10.1002/14651858.CD008934.pub2.
- Galbiatti ALS et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):239-247.
- Ghosh G, Tallari R, Malviya A. Toxicity Profile of IMRT Vs. 3D-CRT in Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):XC01-XC03.
- Gil-Montoya JÁ et al. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(3):355-366.
- Goméz-Moreno G et al. Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double-blind, randomized clinical trial. *Gerodontology.* 2013; doi: 10.1111/ger.12034.
- Hahnel S et al. Prevalence of xerostomia and hyposalivation and their association with quality of life in elderly patients in dependence on dental status and prosthetic rehabilitation: A pilot study. *J Dent.* 2014;42:664-670.

Hall SF et al. Adherence to and uptake of clinical practice guidelines: lessons learned from a clinical practice guideline on chemotherapy concomitant with radiotherapy in head-and-neck câncer. *Curr Oncol*. 2015;22(2):61-68.

Han G et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a traditional herbal formula, Yukmijhwang-tang in elderly subjects with xerostomia. *J Ethnopharmacol*. 2016;182:160-169.

Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res*. 2015;59:6-19.

Hanchanale S et al. Systematic literature review: xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23:881-888.

Hoyne C et al. Comparison of treatment techniques for reduction in the submandibular gland dose: A retrospective study. *J Med Radiat Sci*. 2017; doi: 10.1002/jmrs.203.

Hulley SB et al. *Delineando a pesquisa clínica*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Islas-Granillo H et al. Relationship of hyposalivation and xerostomia in Mexican elderly with socioeconomic, sociodemographic and dental factors. *Sci. Rep*. 2017; doi: 10.1038/srep40686.

Jeganathan S, Carey H, Purnomo J. Impact of xerostomia on oral health and quality of life among adults infected with HIV-1. *Spec Care Dentist*. 2012;32(4): 130-135.

Kaczor-Urbanowicz KE et al. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp Biol Med*. 2017;242(5):459-472.

Kakoei S et al. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med*. 2012;15(4):214-218.

Kim JH et al. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2014;41:226-235.

Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: A systematic review. *Oral Oncol*. 2014;50:254-262.

Lastrucci L et al. Late toxicity, evolving radiotherapy techniques, and quality of life in nasopharyngeal carcinoma. *Radiol Med*. 2017; doi: 10.1007/s11547-016-0722-6.

Leite MF. *Estudo temporal do efeito da administração de tungstato de sódio sobre alguns parâmetros de glândulas salivares e saliva de ratas diabéticas [tese]*. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2006.

- List MA, Bilir SP. Evaluations of quality of life and organ function. *Semin Oncol.* 2004; 31: 827-835.
- Lovelace TL et al. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117:595-607.
- Marangoni-Lopes L et al. Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Arch Oral Biol.* 2016;72:99-105.
- Mehanna H et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130:90-96.
- Melo Filho MR et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(1):82-88.
- Mercadante V et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017;66:64-74.
- Milanowski M, et al. Saliva – volatile biomarkers and profiles. *Crit Rev Anal Chem.* 2016; doi: 10.1080/10408347.2016.1266925.
- Miura LMCV. Isolamento do alcaloide epiisopiloturina a partir da biomassa do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) e a avaliação de suas atividades antibacteriana, antileishmania, antiviral, antiesquistossoma e sialagoga [dissertação]. Parnaíba: Universidade Federal do Piauí; 2009.
- Münter MW et al. Chang in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without amifostine. *Int Radiation Oncology Biol Phys.* 2007;67(3):651-659.
- Münter MW et al. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:49-70.
- Nikles J et al. Testing pilocarpine drops for dry mouth in advanced cancer using n-of-1 trials: A feasibility study. *Palliat Medicine.* 2015;29(10):967-974.
- Niska JR et al. Electronic patient-reported outcomes and toxicities during radiotherapy for head-and-neck cancer. *Qual Life Res.* 2017; doi: 10.1007/s11136-017-1528-2.

Oskam IM et al. Quality of life as predictor of survival: A prospective study on patients treated with combined surgery and radiotherapy for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2010;97:258-262.

Osthus AA et al. Head and neck specific Health Related Quality of Life scores predict subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: A prospective cohort study. *Oral Oncol.* 2011;47:974-979.

Palma LF 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 Med Sci.* 2017; doi: 10.1007/s10103-017-2180-3.

Pereira IF et al. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. *Rev Cubana Estomatol.* 2016;53(4).

Pereira RMS. Aspectos sociais e de saúde bucal, qualidade de vida, xerostomia e fluxo salivar em pacientes tratados com radioterapia para neoplasias na região da cabeça e pescoço [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2015.

Pfizer Canada Inc. Salagen. Kirkland, 2010, 40f. Bula.

Pinheiro CUB. Jaborandi (*Pilocarpus* sp., Rutaceae): A wild species and its rapid transformation into a crop. *Economic Botany.* 1997;51(1):49-58.

Pinna R et al. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:171-188.

Randall K 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.

Roesink JM et al. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2001;51(4):938-946.

Sá LLF. Desenvolvimento tecnológico de comprimidos de pilocarpina para tratamento da xerostomia [dissertação]. Teresina: Universidade Federal do Piauí; 2013.

Saleh J, et al. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol.* 2015;60:242-255.

Salom M et al. Efficacy and safety of a new oral saliva equivalente in the management of xerostomia: a national, multicenter, randomized study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(3):301-309.

- Santos GAS et al. Technological development and evaluation on sialagogue activity of a spray-like liquid formulation of pilocarpine. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2014a;8(35):868-874.
- Santos GAS et al. Pilocarpine application on treatment of xerostomia: state of the art. *IJDR*. 2014b;4(11):2350-2356.
- Schwarz S et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells migrate to healthy and damaged salivary glands following stem cell infusion. *Int J Oral Sci*. 2014; doi: 10.1038/ijos.2014.23.
- Scully C, Bagan JV. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis*. 2009;15:388-399.
- Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:9-12.
- Shimazaki Y et al. Stimulated salivary flow rate and oral health status. *J Oral Sci*. 2016; doi: 10.2334/josnusd.16-0372.
- Silveira A et al. Oncologia de cabeça e pescoço: enquadramento epidemiológico e clínico na avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(1):38-48.
- Silveira MH et al. Quality of life in swallowing disorders after nonsurgical treatment for head and neck cancer. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015;19:46-54.
- Souza RF. O que é um estudo clínico randomizado? *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009;42(1):3-8.
- Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of various etiologies: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):199-206.
- Tanigawa T et al. Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. 2015;35(4):164-169.
- Trivedi NP et al. Comparison of quality of life in advanced laryngeal cancer patients after concurrent chemoradiotherapy vs total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:702-707.
- Turner MD. Hyposalivation and xerostomia- Etiology, complications, and medical management. *Dent Clin N Am*. 2016;60:435-443.
- Vaz D et al. Métodos de aleatorização em ensaios clínicos. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(5):741-755.

Verdonck-de Leeuw IM et al. The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: A prospective cohort study. *Radiother Oncol*. 2014;110:422-428.

Visacri MB et al. Evaluation of the quality of life of patients before treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck by means of chemoradiotherapy. *Contemp Oncol*. 2015;19(2):148-153.

Vivino FB et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren Syndrome: A randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1999;159:174-181.

Wang XS, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res*. 2016;57:69-75.

Wolff A et al. A Guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2017;17(1):1-28.

Wolff A et al. Established and novel approaches for the management of hyposalivation and xerostomia. *Curr Pharm Des*. 2012;34(18):5515-5521.

Wong R KW et al. Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia: results of RTOG 0537 phase 3 study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015;92(2):220-227.

World Health Organization (WHO). Division of mental health and prevention of substance abuse. Programme on mental health. WHOQOL – Measuring quality of life. Geneva: WHOQOL Group, 1997.

Wyatt G et al. Xerostomia health-related quality of life: NRG oncology RTOG 0537. *Qual Life Res*. 2016; doi: 10.1007/s11136-016-1255-0.

Yang W et al. Is pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2016;94(3):503-511.

Zhang Y et al. Different levels in alcohol and tobacco consumption in head and neck cancer patients from 1957 to 2003. *PLoS One*. 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0124045.

Zmijewska-Tomczak M et al. Factors influencing quality of life in patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1153-1159.

Apêndice

APÊNDICE

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento é um convite para que o(a) Senhor(a) _____ participe do estudo: Efeito da pilocarpina em pacientes com xerostomia.

O responsável por esta pesquisa e pela apresentação deste Termo de Consentimento é o Pós-graduando (Mestrando) Raony Mólím de Sousa Pereira. Nosso objetivo é avaliar o efeito da administração do spray de pilocarpina (medicação a ser utilizada) na produção de saliva e qualidade de vida dos pacientes com xerostomia (boca seca). Desta maneira, se o(a) Senhor(a) pretende participar do estudo é importante saber que:

- Um questionário de avaliação inicial e um exame clínico identificarão se o(a) Senhor(a) está apto a participar do estudo.
- Haverá dois grupos de estudo (um grupo que usará o spray com pilocarpina e outro que usará o spray sem pilocarpina). Cada paciente participará dos dois grupos em períodos diferentes.
- Todos os materiais e procedimentos relacionados ao estudo serão fornecidos pelos pesquisadores (instruções e spray a ser usado pelo paciente).
- Deverão ser necessárias 8 (oito) consultas, uma inicial e outras sete consultas com um mês de intervalo. Cada consulta será de aproximadamente 40 minutos. O(A) Senhor(a) deve ter disponibilidade para esses comparecimentos. O agendamento das datas para o comparecimento será sempre feito na consulta anterior. Faltas não justificadas poderão excluí-lo do estudo.
- Como benefício prestado pelo estudo, o(a) Senhor(a) receberá instruções de higiene oral e orientações específicas para xerostomia (boca seca).
- Não estão previstos riscos para a sua saúde. Há a possibilidade de que o(a) Senhor(a) sinta uma melhoria na produção de saliva ou não.
- Qualquer desconforto ou problema, causado pelo estudo, será de responsabilidade dos pesquisadores e consequentemente, será resolvido pelos mesmos.
- Durante todo o período do estudo o(a) Senhor(a) pode solicitar maiores informações ou decidir se recusar a participar sem que isto acarrete qualquer penalidade e não cause prejuízo ao seu tratamento.
- Todas as informações coletadas serão mantidas sob sigilo absoluto.
- Reclamações e/ou insatisfações poderão ser comunicadas à Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FORP/USP (Secretária: Glauce Della Rosa – cep@forp.usp.br / 16-3602.0493) de segunda à sexta-feira no período das 8 às 12h, desde que os reclamantes se identifiquem, sendo que o seu nome será mantido em anonimato.
- Durante todo o período do estudo, o(a) Senhor(a) será acompanhado(a) pelo mestrando Raony Mólím de Sousa Pereira, a quem poderá contactar para conversar sobre assuntos relacionados ao estudo (16-3602.0322 / 16-98127.5221 / raonymol@usp.br).
- Caso haja a necessidade de ressarcimento de despesas (transporte e alimentação), os pesquisadores se responsabilizarão por tal.
- Este termo foi elaborado em 2 (duas) vias, uma ficará sob poder da equipe de pesquisa e você receberá outra via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

Ribeirão Preto – SP, ____ de _____ de 201__.

Raony Mólím de Sousa Pereira (CPF: 013.492.663-37)
Pesquisador responsável

Profa. Dra. Camila Tinapelli (CPF: 285.998.278-71)
Pesquisadora participante

Profa. Dra. Ana Carolina F. Motta (CPF: 678.014.555-68)
Pesquisadora participante

Dr. Harley Francisco de Oliveira (CPF: 259.113.248-81)
Pesquisador participante

Declaro que li e entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Participante / endereço, telefone

Anexos

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA FORP/USP

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO
PRETO/ FORP/ USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da pilocarpina em pacientes com xerostomia

Pesquisador: Raony Mólím de Sousa Pereira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 27765714.0.0000.5419

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.012.919

Data da Relatoria: 25/03/2015

Apresentação do Projeto:

A mesma proposta inicialmente.

Objetivo da Pesquisa:

O mesma proposta inicialmente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A mesma proposta inicialmente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os mesmos propostos inicialmente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os mesmos propostos inicialmente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda comunicando que o projeto foi aprovado pelo CEP da FMRP/USP.

Emenda Aprovada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida do Café s/nº

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-904

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-0493

Fax: (16)3315-4102

E-mail: cep@forp.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO
PRETO/ FORP/ USP



Continuação do Parecer: 1.012.919

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberado na 178ª Sessão Ordinária do CEP, realizada em 25/03/2015.

RIBEIRAO PRETO, 07 de Abril de 2015

Assinado por:
Simone Cecilio Hallak Regalo
(Coordenador)

Endereço: Avenida do Café s/nº
Bairro: Monte Alegre CEP: 14.040-904
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-0493 Fax: (16)3315-4102 E-mail: cep@forp.usp.br

ANEXO B – XEROSTOMIA INVENTORY (XI)

Nome: _____ Período: _____ Data: __/__/____

1) Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

2) Sinto a boca seca durante as refeições

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

3) Levanto-me a noite para beber

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

4) Sinto a boca seca

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

5) Tenho dificuldade de comer alimentos secos

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

6) Chupo rebuçados e pastilhas para tosse e para aliviar a secura da boca

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

7) Tenho dificuldade de engolir certos alimentos

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

8) Sinto a pele do rosto seca

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

9) Sinto os olhos secos

 1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

10) Sinto os lábios secos

1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

11) Sinto o interior do nariz seco

1. Nunca 2. Quase nunca 3. Ocasionalmente 4. Quase sempre 5. Sempre

ANEXO C – ORAL HEALTH IMPACT PROFILE – 14 (OHIP-14)

Nome: _____ Período: _____ Data: ___/___/___

Limitação funcional

1) Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

2) Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado por causa de problemas com os seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

Dor física

3) Você já sentiu dores fortes em sua boca?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

4) Você tem se sentido incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

Desconforto psicológico

5) Você tem ficado pouco à vontade por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

6) Você se sentiu estressado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

Limitação física

7) Sua alimentação tem sido prejudicada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

8) Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

Limitação psicológica

9) Você tem encontrado dificuldades para relaxar por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

10) Você já se sentiu um pouco envergonhado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

Limitação social

11) Você tem estado um pouco irritado com outras pessoas por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

12) Você tem tido dificuldade em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

Incapacidade

13) Você já sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

14) Você tem estado sem poder fazer suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre