

**ESTUDO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO E PLACEBO
CONTROLADO DO SUBSTITUTO SALIVAR COM SISTEMA
ENZIMÁTICO PARA PACIENTES COM XEROSTOMIA
IRRADIADOS EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO**

LETÍCIA PACHECO PORANGABA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Graziella Chagas Jaguar

Co-orientador: Dr. Antonio Cassio Assis Pellizzon

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

P832 Porangaba, Letícia Pacheco
Estudo randomizado duplo-cego e placebo controlado do substituto salivar com sistema enzimático para xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço / Letícia Pacheco Porangaba - São Paulo, 2020.
67p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientadora: Graziella Chagas Jaguar

Descritores: 1. Método Duplo-Cego/Double-Blind Method. 2. Placebos/Placebos. 3. Xerostomia/Xerostomia. 4. Neoplasias de Cabeça e Pescoço/complicações/Head and Neck Neoplasms/complications.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

SUORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através de auxílio à Pesquisa - processo número 133694/2019-4

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes e seus familiares, não só aqueles que permitiram que este estudo acontecesse, mas a todos pacientes que estão em tratamento ou que já passaram pelo tratamento oncológico. Obrigada pela oportunidade de conhecer, cuidar e aprender com vocês. Obrigada pela amizade cultivada durante este período e por toda disponibilidade, sem vocês este momento não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial aos meus pais, **Valéria e Joaquim**, que são meus exemplos de vida, minhas referências de valores morais, meu maior apoio e incentivo durante toda a minha caminhada acadêmica. Vocês são meus melhores amigos, meus companheiros para qualquer situação, nunca me esquecerei das lágrimas que enxugaram em meu rosto quando eu não tinha sido aprovada no local ao qual HOJE realizo mais um sonho profissional. Agradeço a confiança, paciência e investimento de sempre. Sinto-me extremamente privilegiada de tê-los em minha vida. Vocês vibraram comigo todas as conquistas, me viram partir e depois voltar e sempre segurando minha mão. Com vocês aprendi a caminhar com humildade, dignidade, mantendo sempre os pés no chão, nunca esquecendo os meus sonhos e valores. Obrigada!

Aos meus familiares, irmão, primos, primas, tios e tias pela torcida, momentos compartilhados, por todo amor e momentos de saudades, uma saudade ainda maior por aqueles que me guardam já de uma forma diferente da nossa capacidade aqui na Terra, vocês fazem muita falta, espero estar os orgulhando a cada conquista.

Dra. Graziella, minha orientadora e minha inspiração desde quando fui estagiária. Faltam-me palavras e ao mesmo tempo, faltariam folhas para eu escrever sobre você. Eu te agradeço imensamente por ter acreditado em mim quando cheguei em 2018, talvez naquela época você não fizesse ideia da felicidade e realização que eu estava sentindo. Eu te agradeço não somente por todo conhecimento científico repassado, compreensão e paciência, eu te agradeço pelos bons conselhos, pelo exemplo de ética profissional independentemente das circunstâncias. Com toda a certeza desse mundo, conduziu esses 2 anos da minha pós-graduação de forma leve e divertida. Sim! Isso aconteceu mesmo quando tivemos que mudar os planos ou quando encontramos dificuldades, você sempre esteve lá. Saiba que é minha referência profissional e pessoal. Tenho muito carinho, gratidão, admiração e amor. Muito obrigada!

Prof. Dr. Fábio Alves, obrigada por ter aberto as portas do Departamento de Estomatologia e por ter permitido que este trabalho fosse executado, que o conhecimento fosse adquirido e que as amizades fossem construídas e cultivadas. Agradeço também, as oportunidades de poder ter participado do seu ambulatório, atendendo seus pacientes e por todas as outras oportunidades a qual o Sr. nos proporciona todos os dias, basta querer! A você meu respeito, gratidão e todo o carinho.

Aos residentes do Departamento de Estomatologia, em especial **Flávio, Erivaldo, Giovanna e Nathália**. Muito obrigada, por toda disponibilidade em ajudar com os pacientes, por todos os momentos compartilhados e risadas. Espero que vocês tenham muito sucesso!

Aos titulares do Departamento de Estomatologia: **Dr. André Carolli, Dra. Stella, Dr. Divaldo, Dr. Rodrigo, Dra. Juliane e Dr. Matheus**. Obrigada por compartilharem seus ambulatórios, conhecimentos e muita conversa.

Aos colegas e amigos da Pós-Graduação **Érica, Fran, Teresa, Mariana e Joab**, pela amizade, conversas, desabafos, apoio durante os ambulatórios e por todos os momentos de descontração. Obrigada por essa trajetória e pela amizade construída, vocês tornaram o trabalho mais leve e muito agradável.

Todos da recepção do ambulatório, em especial: **Raphael, Wesley, Mônica, Ronaldo, Rosana, Débora, Danilo** e central de agendamento, em especial: **Kamilla e Elaine**. Agradeço imensamente vocês por toda ajuda com os pacientes. Vocês são e foram fundamentais. Parabéns pelo trabalho, sempre serei grata.

Ao Departamento de Radioterapia, em especial ao meu co-orientador **Dr. Cássio**, por ter aberto as portas do departamento, pela ajuda na construção do projeto e pelo conhecimento compartilhado. Agradeço também, aos residentes pela ajuda e por todas as dúvidas sanadas. **Cecília, Kairton e Leonardo**, obrigada pelos cafés e momentos de descontração. Não posso me esquecer dos técnicos de radioterapia, por toda disponibilidade em ajudar.

Física Médica, agradeço aos titulares: **Jean, Cássio e Karina**. Aos residentes **Fernando e Pedro**, eu realmente não sei o que seria sem a ajuda de vocês com todos os dados e dúvidas que surgiram sobre planejamento e execução da radioterapia. Vocês foram essenciais, além disso, agradeço a amizade e carinho de vocês.

Agradeço ao Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, em especial **Dr. José Guilherme Vartanian**, por toda disponibilidade, pelos conselhos, troca de conhecimento, disciplina oferecida para Pós-Graduação e por ser um exemplo e referência de profissional. Muito Obrigada por estar fazendo parte deste momento.

A minha banca julgadora, **Dra. Fernanda e Dra. Janete**. Muito obrigada por estarem aqui, não tenham dúvidas de que são excelentes profissionais, agradeço a contribuição científica e colaboração para com este trabalho.

Aos técnicos de enfermagem e enfermeiros, em especial: **Jennifer, Anderson, Maureci, Vagner, Rafa e Renata**. Vocês são muito queridos, obrigada por toda ajuda diária para com todos nós.

A todos os funcionários da Pós-Graduação, **Cássia Regina, Karla, Luciana Pitombeira, Débora**, meninas muito obrigada por toda dedicação e carinho!

As meninas da biblioteca, em especial **Suely**, por nos salvar sempre!! Obrigada por ser tão presente quando precisamos de você, por todas as aulas fornecidas e por todo o seu trabalho impecável.

À **equipe estatística institucional**, por todas as aulas, reuniões e disponibilidade em ensinar e mostrar o melhor caminho a seguir com o estudo. Muito obrigada pela paciência!

Agradeço a **Fundação Antônio Prudente**, todos os professores, funcionários, que me acolheram desde o ano de 2018! Meu orgulho e admiração pela minha segunda casa são imensos!

Agradeço a **Bioxtra**[®] por fornecerem os produtos, possibilitando a execução do trabalho.

A farmácia **Pradel**, em especial a farmacêutica **Amanda** pela confecção dos frascos e por toda disponibilidade no decorrer do estudo. **Ana Paula**, também te agradeço pela ajuda e contato com a farmácia.

Por fim, ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pelo apoio financeiro que me possibilitou a realização deste trabalho.

RESUMO

Porangaba LP. **Estudo randomizado duplo-cego e placebo controlado do substituto salivar com sistema enzimático para xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço.** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Xerostomia e/ou hipossalivação é uma das mais frequentes complicações orais em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço, com importante impacto na qualidade de vida ao longo do tempo. O objetivo do estudo, foi avaliar a eficácia do Bioxtra Spray® na redução da intensidade de xerostomia e seu impacto na qualidade de vida em pacientes que foram irradiados em região de cabeça e pescoço pela técnica de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) ou Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC3D), em um período de 8 a 9 meses após o término do tratamento. Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo controlado, com um total de 40 pacientes alocados no Grupo Placebo (n=19) ou Bioxtra Spray® (n=21). Os pacientes utilizaram ambos os produtos três vezes ao dia durante 30 dias. Para as análises, foram realizadas a avaliação da intensidade da xerostomia, avaliação da taxa de fluxo salivar não estimulada e estimulada através da sialometria e a avaliação da qualidade de vida através do Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington, validado em português (QQV-UW) em 2 fases: Fase 1 (antes do uso de ambos os produtos); Fase 2 (após 30 dias de uso dos produtos). Em relação à intensidade da xerostomia, não foram observadas melhoras significativas da queixa de boca seca após 30 dias de uso do Bioxtra Spray® ($p > 0,05$). Analisando os exames de sialometria, foi observado que, após 30 dias de uso, o Grupo Bioxtra Spray® apresentou saliva não estimulada e estimulada significativamente maior quando comparado ao Grupo Placebo ($p < 0,05$). Em relação à qualidade de vida, de maneira geral o Grupo Placebo apresentou melhores escores gerais dos domínios do QQV-UW quando comparados ao Grupo Bioxtra Spray® nas duas fases do estudo ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas em relação ao domínio saliva do QQV-UW entre os grupos nas duas fases do estudo. Interessante observar que os pacientes de ambos os Grupos que foram submetidos à técnica IMRT apresentaram índices tanto na taxa de fluxo salivar quanto na qualidade de vida significativamente melhores em ambas as fases do estudo quando comparados à técnica RTC3D. Por fim, concluímos que o Bioxtra

Spray®, na metodologia estudada, não apresentou resultados positivos na lubrificação oral e na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, estudos em longo prazo que avaliam seu efeito enzimático na proteção dos tecidos orais são recomendados.

Descritores: Método Duplo-Cego. Placebos. Xerostomia. Neoplasias de Cabeça e Pescoço/complicações

ABSTRACT

Porangaba LP. [Randomized double-blind, placebo-controlled study of salivary substitute with enzymatic system for xerostomia in patients irradiated in the head and neck region]. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Xerostomia and/or hyposalivation are common oral complication in patients irradiated in the head and neck region with an important impact on quality of life over time. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of Bioextra Spray[®] in reducing xerostomia intensity and its impact on the quality of life of patients who were irradiated in the head and neck region by the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) or Three Dimensional Conformal Radiotherapy (RTC3D) over a period of 6 months to 1 year after the end of treatment. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed, with a total of 40 patients allocated to the Placebo Arm (n= 19) or Bioextra Spray[®] (n = 21). Patients used both products three times a day for 30 days and for the analyzes, the evaluation of xerostomia grade, evaluation of the unstimulated and stimulated salivary flow rate through sialometry and the evaluation of quality of life through the University of Washington Quality of Life Questionnaire, validated in Portuguese (UW-QoL) were performed in 2 phases: Phase 1 (before the use of both products); Phase 2 (after 30 days of using both products). Regarding xerostomia grade, no significant improvement in dry mouth complaints was observed after 30 days of use ($p > 0.05$). Analyzing the sialometry exams, it was observed that after 30 days of use, the Bioextra Spray[®] Group showed unstimulated and stimulated salivary flow rate significantly higher when compared to the Placebo Arm ($p < 0.05$). Regarding quality of life, in general, the Placebo Arm had better overall scores than in the UW-QoL domains when compared to the Bioextra Spray[®] Group in the two phases of the study ($p < 0.05$). No significant differences were observed in relation to the UW-QoL saliva domain between the groups in the two phases of the study. It is interesting to note that patients from both Groups who underwent the IMRT technique showed significantly better rates of salivary flow and quality of life in both phases of the study when compared to the RTC3D technique. In conclusion, we observed that Bioextra Spray[®] did not present positive results in oral lubrication and in patients' quality of life. However, studies evaluating its enzymatic effect in protecting oral tissues are recommended.

Keywords: Double-Blind Method. Placebos. Xerostomia. Head and Neck Neoplasms/complications.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquematização do sistema de ácinos e ductos.....	3
Figura 2	Frascos com ambos os produtos rotulados de forma padronizada.....	19
Figura 3	Delineamento das glândulas parótidas em cortes de tomografia computadorizada.....	20
Figura 4	Histograma Dose Volume (DVH) gerados no planejamento através do software Eclipse evidenciando a dose no volume das glândulas parótidas em 25%,50%,75% e 100%.....	21
Figura 5	Posicionamento do paciente durante o exame de sialometria	23
Figura 6	Materiais utilizados para realização da sialometria	23
Figura 7	Tubo Falcon pesado antes da coleta de saliva	24

LISTA DE TABELAS

]	Funções e componentes salivares.....	5
Tabela 2	Avaliação da intensidade de xerostomia de acordo com diferentes sistemas	7
Tabela 3	Sistemas de substitutos salivares mais conhecidos.....	11
Tabela 4	Características organolépticas da saliva artificial	17
Tabela 5	Formulações Bioextra Spray® e Placebo	18
Tabela 6	Avaliação da intensidade da xerostomia de acordo com Eisbruch et al.42 ...	22
Tabela 7	Avaliação da intensidade da hipossalivação de acordo com Eisbruch et al.42	24
Tabela 8	Variáveis clínicas dos pacientes em ambos os grupos.....	29
Tabela 9	Distribuição do tratamento oncológico entre os grupos.....	30
Tabela 10	Planejamento radioterápico entre grupos	31
Tabela 11	Correlação entre os volumes das glândulas salivares e a dose média de radioterapia em ambos os grupos	32
Tabela 12	Comparação entre o tipo de radioterapia e a dose média de radiação nos volumes das glândulas salivares.....	33
Tabela 13	Distribuição dos pacientes de acordo com a realização dos exames de sialometria, avaliação da intensidade de xerostomia e QQV-UW, nas duas fases do estudo.....	34

Tabela 14	Avaliação da intensidade da xerostomia entre os grupos nas duas fases do estudo.....	35
Tabela 15	Associação entre o tipo de radioterapia e a intensidade de xerostomia em ambos os grupos nas duas fases do estudo	36
Tabela 16	Média de fluxo salivar total (ml/min) não estimulado e estimulado em ambos os grupos durante as duas fases do estudo	37
Tabela 17	Comparação entre o tipo de radioterapia e a média de fluxo de SNE e SE....	38
Tabela 18	Intensidade da hipossalivação entre os grupos nas duas fases do estudo	39
Tabela 19	Média dos 12 domínios de QQV-UW em ambos os grupos nas duas fases do estudo.....	40
Tabela 20	Comparação entre os grupos em relação à média global dos 12 domínios do QQV-UW nas duas fases do estudo.....	41
Tabela 21	Comparação entre o tipo de radioterapia e a média global dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os grupos nas duas fases do estudo	42
Tabela 22	Avaliação das questões gerais do QQV-UW entre os grupos.....	43
Tabela 23	Avaliação da aceitação dos produtos pelos pacientes após o uso.....	44
Tabela 24	Avaliação de efeitos adversos em cavidade oral durante ou após o uso dos produtos	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP	Do inglês, <i>Adenosine triphosphate</i> , traduzido como adenosina trifosfato
cAMP	Do inglês, <i>cyclicadenosine monophosphate</i> , traduzido como Monofosfato cíclico de adenosina
CCP	Câncer de cabeça de pescoço
Cl⁻	Cloro
cm²	Centímetro quadrado
CMC	Carboximetilcelulose
EBV	Do inglês, <i>Epstein-Barr virus</i> , traduzido como vírus Epstein-Barr
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i> , traduzido como administração de comidas e remédios
g	Grama
Gy	Gray, unidade no Sistema Internacional de Unidade de dose absorvida
HCO₃⁻	Bicarbonato
HPV	Do inglês, <i>human papillomavirus</i> , traduzido como papiloma vírus Humano
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer
J	Joule
K⁺	Potássio
min	Minuto
ml	Mililitros
Na⁺	Sódio
nm	Nanómetro
pH	Potencial hidrogênico
PIP2	Do inglês, <i>phosphatidylinositol biphosphate</i> , traduzido como Bifosfato de inositol
QV	Qualidade de Vida
RTC3D	Radioterapia Conformada Tridimensional
s	Segundos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TNM Do inglês, *Tumor-Node-Metastasis*- Sistema de estadiamento clínico que avalia o tamanho do tumor, envolvimento do linfonodo regional e avalia a presença de metástase à distância

UW-QOL Do inglês, *University of Washington Quality of Life Questionnaire* traduzido como Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de cabeça e pescoço.....	1
1.2	Anatomia e fisiologia das glândulas salivares.....	2
1.3	Saliva	4
1.4	Xerostomia e hipossalivação	5
1.5	Xerostomia radio-induzida	6
1.6	Qualidade de vida	8
1.7	Substitutos salivares no manejo da xerostomia radio-induzida	9
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo Geral	14
2.2	Objetivos Específicos.....	14
3	METODOLOGIA	15
3.1	Considerações Éticas	15
3.2	Critérios de Inclusão.....	15
3.3	Critérios de Exclusão	15
3.4	Tamanho da Amostra.....	16
3.5	Randomização	16
3.6	Bioxtra Spray®/Placebo	17
3.7	Coleta de Dados	19
3.8	Tratamento Radioterápico	20
3.9	Avaliação da Xerostomia	21
3.10	Mensuração da Taxa de Fluxo Salivar.....	22
3.11	Avaliação da Qualidade de Vida	25
3.12	Efeitos Adversos.....	25
3.13	Medicamentos e comorbidades relacionados com a xerostomia e/ou hipossalivação	26
3.14	Banco de Dados e Análise Estatística	26

4	RESULTADOS	27
4.1	Descrição da População total Estudada	27
4.2	Descrição dos Grupos.....	27
4.3	Tratamento Oncológico entre os Grupos	30
4.3.1	Planejamento Radioterápico entre os Grupos	31
4.3.2	Dose volume Histograma (DVH).....	31
4.3.3	Avaliação do tipo de RT e a Dose Média de Radiação no Volume das Glândulas Salivares nos Grupos Placebo e Bioextra Spray®	32
4.4	Adesão dos Pacientes nas duas Fases do Estudo	33
4.5	Avaliação da Intensidade da Xerostomia.....	34
4.6	Avaliação do tipo de RT e Intensidade de Xerostomia nas 2 Fases do Estudo.....	35
4.7	Avaliação da Taxa de Fluxo Salivar através da Sialometria.....	36
4.7.1	Descrição por Grupo em cada Fase do Estudo	36
4.7.2	Média do Fluxo Salivar e tipo de RT	37
4.8	Avaliação da Intensidade da Hipossalivação	38
4.9	Avaliação do Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQV-UW).....	39
4.9.1	Comparação entre os índices do QQQV-UW e o tipo de Radioterapia em ambos os Grupos.....	39
4.9.2	Análise das questões gerais do QQQV-UW entre os grupos em ambas as fases do estudo.	42
4.10	Análise da Aceitação de Ambos os Produtos pelos Pacientes	44
4.11	Efeitos adversos	45
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÕES	55
7	REFERÊNCIAS	56

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICES

- Apêndice 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE
- Apêndice 2** Ficha clínica
- Apêndice 3** Avaliação da intensidade da xerostomia
- Apêndice 4** Ficha sialometria
- Apêndice 5** QQV-UW
- Apêndice 6** Ficha de condições clínicas e medicamentos relacionados à xerostomia

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o sexto câncer mais comum no mundo, sendo responsável por aproximadamente 6% de todas as neoplasias malignas ¹. No Brasil em 2018, foram estimados 4.629 casos de cânceres de orofaringe e 1.146 casos em região de nasofaringe ². Dados recentes do INCA estimam para o país para cada ano do triênio (2020-2022), 15,190 novos casos de câncer em cavidade oral ³.

CCP é um termo anatômico topográfico, o qual se refere a um grupo heterogêneo de tumores malignos nas vias aéreas e digestivas superiores, sendo os sítios primários específicos subdivididos por limites anatômicos. Ao se tratar do tipo histológico, a maioria das neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço são originadas do epitélio de superfície, correspondendo em cerca de 95% ao carcinoma espinocelular (CEC) ⁴.

Em relação aos fatores de risco para o CCP, estão incluídos principalmente o consumo abusivo de álcool e o tabagismo. Sendo a associação destes hábitos, responsável por quase cerca de 80% do risco de desenvolver um câncer. Outros fatores já associados incluem: uma dieta pobre em nutrientes e a susceptibilidade genética ^{5,6,7}. Mais recentemente, a exposição a alguns agentes biológicos correlacionados ao CEC de orofaringe (HPV) e nasofaringe (EBV), também foram identificados em pacientes jovens, não tabagistas e não etilistas ^{4, 8,9}.

O CCP afeta homens e mulheres em uma proporção de 2.5:1 e as taxas e idade ao diagnóstico variam de acordo com sítio primário acometido. Em relação ao câncer de orofaringe, a idade ao diagnóstico é de aproximadamente 60 anos. Sobretudo, a incidência do câncer de orofaringe tem aumentado significativamente nas últimas décadas em indivíduos jovens, devido à infecção pelo vírus HPV ^{10,11}. O câncer de nasofaringe também apresenta incidência maior em homens do que em mulheres, com pico de incidência aos 20 anos e queda após os 60 anos. Apesar do tabaco e álcool estarem fortemente associados com o CCP, nem sempre esses fatores estão associados com o câncer de nasofaringe. Logo, sua etiologia pode ser considerada multifatorial, com fatores virais (EBV), genéticos e

ambientais relacionados ¹².

A classificação destas neoplasias malignas é realizada através do sistema de estadiamento clínico TNM, o qual permite a padronização da definição da extensão da doença de acordo com o tamanho do tumor no sítio primário (T), acometimento de linfonodos regionais (N) e presença de metástases à distância (M). O estadiamento representa uma quantificação dos parâmetros clínicos, além de direcionar o tratamento e ser o melhor indicador de prognóstico para o paciente ¹³.

O tratamento de um CCP depende da localização, extensão da doença, estado de saúde geral do paciente e até mesmo a aceitação do paciente em relação ao tratamento proposto. Normalmente, o tratamento inclui a cirurgia associada ou não à radioterapia (RT), além da quimioterapia (QT) de indução e/ou concomitante à RT. Estágios iniciais da doença, geralmente são tratados por uma única modalidade, mais comumente a cirurgia. Já em casos avançados, a associação das modalidades é frequente ^{14,15}. Além disso, para casos de CCP recorrentes ou metastáticos, com progressão de doença durante ou após terapia à base de platina, a imunoterapia com (pembrolizumabe e nivolumabe) também podem ser indicada ¹⁶.

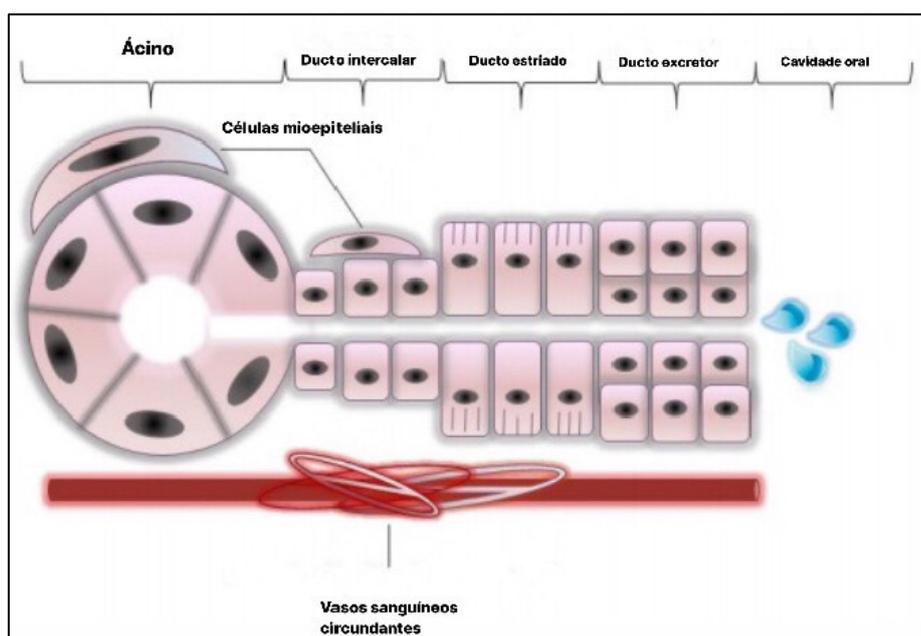
Apesar da efetividade dos tratamentos empregados, algumas complicações orais advindas principalmente da RT em altas doses, tais como mucosite oral (MO), xerostomia e/ou hipossalivação, trismo, cárie de radiação e osteorradionecrose (ORN), podem comprometer o curso do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo ¹⁷. A xerostomia e a hipossalivação por serem foco deste trabalho, serão discutidas mais extensamente a seguir.

1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

As glândulas salivares são denominadas glândulas exócrinas por verterem suas secreções diretamente na cavidade oral. Podemos encontrar nos humanos três pares de glândulas salivares maiores (parótida, submandibular, sublingual) e centenas de glândulas salivares menores localizadas por toda a cavidade oral, exceto terço anterior do palato duro e gengiva ¹⁸. Cada glândula salivar é composta por um componente epitelial (parênquima) constituído pelos ácinos e o sistema de ductos e, além disso, tecido conjuntivo frouxo de suporte (estroma) ¹⁹.

O ácino, porção inicial da glândula, é responsável pela produção primária da saliva e pode apresentar em sua composição células serosas, mucosas ou mistas (serosas e mucosas). As células serosas apresentam secreções ricas em proteínas, principalmente amilase; já as células mucosas apresentam uma composição rica em carboidratos complexos, como a mucina. Sendo assim, os ácinos são os responsáveis por classificarem as glândulas salivares de acordo com o seu tipo de secreção ^{20,21}. Para alguns autores, as glândulas parótidas apresentam exclusivamente em sua composição células serosas, as submandibulares são glândulas mistas com predomínio de células serosas, e as sublinguais e as glândulas salivares menores são glândulas mistas com predomínio de células mucosas ²².

O sistema dos ductos das glândulas salivares é classificado em intercalar, estriado e excretor. Eles são responsáveis por realizar trocas iônicas, secreção de algumas proteínas e liberação da saliva para cavidade oral ²⁰. As parótidas e as submandibulares apresentam ductos longos e ramificados, conhecidos como ducto de Stensen e ducto de Wharton, respectivamente. Em relação à glândula sublingual, os ductos são menores e quase não é possível observar o ducto estriado, porém, o ducto excretor é o de Bartholin ^{18,23}. Além disso, ao redor dos ácinos e dos ductos intercalares, encontram-se as células mioepiteliais, controladas pelo sistema nervoso autônomo (SNA). Acredita-se que a contração dessas células ajuda o fluxo salivar chegar à cavidade oral ²¹(**Figura 1**).



Fonte: Adaptado de Pedersen et al. ²¹.

Figura 1 - Esquematização do sistema de ácinos e ductos.

O fluxo salivar é um processo contínuo, controlado pelo SNA simpático e/ou parassimpático, regulado por reflexos e principalmente estimulado pelo paladar, olfato, visão e mastigação²⁴. Autores definem a secreção salivar como um movimento unidirecional de líquidos, eletrólitos e macromoléculas na saliva em resposta à estimulação de diversas vias²⁵. O sistema nervoso parassimpático (SNP), quando ativado, libera acetilcolina como neurotransmissora, sendo responsável pela secreção de água e eletrólitos, enquanto o sistema nervoso simpático (SNS) libera noraepinefrina, responsável pela excitose, secreção de proteínas, através das células acinares²⁶. Estudos demonstram que as células acinares contêm receptores localizados em sua membrana basolateral para esses neurotransmissores. O SNS se liga aos receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$ adrenérgicos ativando a via do (cAMP), já o SNP se liga aos receptores colinérgicos do tipo muscarínicos M1 e M3, ativando a via do PIP2. No momento em que esses neurotransmissores se ligam aos receptores, diversas ligações químicas ocorrem, ativando diferentes vias, inclusive as proteínas-G²⁷. Sendo assim, a partir do momento em que a saliva sai dos ácinos em direção ao sistema de ductos, ela sofre modificações como absorção de Na^+ e Cl^- e secreção de K^+ e HCO_3^- , tornando-se assim uma saliva hipotônica em relação ao plasma²⁸.

1.3 SALIVA

A saliva é um misto de secreções provenientes das diferentes glândulas salivares, juntamente com restos alimentares, fluído gengival, células epiteliais descamativas, microorganismos, secreções nasais e expectoradas pelos brônquios²⁹. Por outro lado, a saliva também é definida como um fluído biológico responsável pela manutenção da saúde, conforto e bem-estar do organismo humano³⁰. Este fluído biológico é composto por 99% de água e apenas 1% de componentes orgânicos e inorgânicos (**Tabela 1**). Esses componentes desempenham funções essenciais ao organismo como na proteção dos dentes, manutenção da integridade da mucosa oral e orofaríngea, além de auxiliar na fala, mastigação e deglutição²¹.

Tabela 1- Funções e componentes salivares.

FUNÇÕES SALIVARES	COMPONENTES
Lubrificação das superfícies	Mucinas, proteínas ricas em prolina e água
Clearance Oral	Água
Capacidade Tampão	Bicarbonato, fosfato, proteínas totais
Formação da Película Adquirida	Proteínas totais
Mineralização Dentária	Proteínas ricas em prolina, cistatinas e estaterinas
Ação Antimicrobiana	Mucinas, histatinas, cistatinas, estaterinas, proteínas ricas em prolina, peroxidase, alfa amilase, lisozima, lactoferrina e imunoglobulinas
Reparação Tecidual	Fatores de crescimento, água e mucinas
Paladar	Água, mucinas, proteínas totais, eletrólitos, proteínas ricas em prolina

As glândulas salivares maiores contribuem com cerca de 90% no fluxo salivar; já as glândulas salivares menores um pouco menos de 10%. Contudo, as glândulas salivares menores são ricas em mucinas, e o pouco que produzem torna-se o suficiente para o conforto e lubrificação da superfície oral ³¹. A contribuição das diferentes glândulas salivares para o fluxo salivar varia de acordo com o nível de estímulo. Em relação ao fluxo salivar estimulado, as parótidas representam a maior contribuição sendo responsáveis por cerca de 50% do fluxo salivar, seguido das glândulas submandibulares com 35% e apenas 7-8% das glândulas sublinguais. Ao se tratar do fluxo salivar em repouso, as glândulas submandibulares apresentam maior contribuição, sendo responsáveis por até 60% do fluxo salivar, seguido das parótidas com apenas 25% e as glândulas sublinguais com 7-8% ³².

1.4 XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO

Xerostomia é a sensação de “boca seca” relatada pelos pacientes, sendo assim, um sintoma. A hipossalivação é um sinal da redução da taxa de fluxo salivar normal ³³. Ainda que os termos xerostomia e hipossalivação sejam utilizados similarmente, tratam-se de duas entidades diferentes, as quais podem ou não estarem associadas. Pacientes com sintoma de xerostomia, podem não ter sinal de hipossalivação e seus sintomas podem ser secundários a alterações qualitativas e/ou quantitativas na composição salivar ^{34, 35}.

A prevalência de xerostomia é difícil de ser determinada, devido às diferenças metodológicas nas análises e diferenças entre as populações e seus estilos de vida. Porém,

sabe-se que a prevalência da xerostomia aumenta com a idade³⁶. A população idosa é mais afetada devido à ingestão de múltiplos medicamentos e presença de comorbidades³⁷. Estudos demonstraram que a xerostomia nos idosos pode variar entre 17-40% e a prevalência aumenta de 27-30% neste grupo de pacientes, quando associada ao uso de medicamentos³⁸. Além disso, a literatura aponta que as mulheres também estão à frente, devido a alterações hormonais, quando comparadas aos homens²¹.

Algumas comorbidades como diabetes, lúpus eritematoso, síndrome de Sjogren, transtornos depressivos, medicamentos como anti-depressivos, anti-muscarínicos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos e diuréticos, idade, nível de hidratação e fatores locais como RT em região de cabeça e pescoço podem levar ao comprometimento das glândulas salivares e conseqüentemente, a um quadro de xerostomia e/ou hipossalivação^{39,40}.

Alguns autores acreditam que um fluxo salivar não estimulado (SNE) $\leq 0,1$ ml/min é uma evidência de hipossalivação e uma taxa de 0,5 ml/min em estímulo pode também ser evidência de hipossalivação⁴¹. Eisbruch et al.⁴² classificaram a hipossalivação em diferentes intensidades, dependendo do fluxo da SNE (hipossalivação leve, Grau 1: $> 0,2$ ml/min; hipossalivação moderada, Grau 2: $0,1 - 0,2$ ml/min; hipossalivação intensa, Grau 3: $< 0,1$ ml/min). Em geral, um fluxo salivar normal varia entre $0,3-0,4$ ml/min em repouso e $0,6-0,7$ ml/min em estímulo, gerando um fluxo salivar normal de até $1,0$ L por dia de saliva. Além disso, a literatura é clara ao afirmar que fatores como o grau de hidratação, posição corpórea, exposição à luz, estimulação salivar prévia e ritmo circadiano influenciam na taxa de fluxo e na composição salivar.

1.5 XEROSTOMIA RADIO-INDUZIDA

Devido às altas doses de radiação nas glândulas salivares, a xerostomia e/ou hipossalivação é uma das complicações orais mais frequentes em pacientes submetidos à RT para o tratamento do CCP. Quando as glândulas salivares maiores estão incluídas nos campos de radiação, sua função diminui em cerca de 50-60%, já na primeira semana de tratamento, com doses entre $2-10$ Gy^{43,44}.

O planejamento radioterápico padrão para o tratamento de um CCP, consiste em uma dose total de $60-70$ Gy, dados em doses fracionadas em aproximadamente 10 Gy por semana, durante $5-7$ semanas, sendo uma taxa de 2 Gy/dia⁴⁵. Para Eisbruch et al.⁴² uma

dose média de 26 Gy para as glândulas parótidas é o limite para manter a taxa de fluxo salivar. Sendo assim, essa dose média deve ser levada como objetivo de planejamento para glândulas parótidas.

Estudos demonstraram uma recuperação parcial das glândulas salivares com doses inferiores a 52 Gy ^{46,47}. Contudo, Cheng et al. ⁴⁸ demonstraram que doses maiores que 60 Gy, usualmente levam a danos irreversíveis nas glândulas salivares, enquanto doses entre 30-50 Gy podem ser reversíveis.

Além da diminuição da taxa de fluxo salivar, a RT interfere na composição da saliva, apresentando alterações na quantidade de sódio, cálcio, magnésio, cloro, proteínas, imunoglobulinas, diminuição do pH salivar e conseqüentemente da concentração de bicarbonato. Em conseqüência, a saliva torna-se mais viscosa e a microbiota bucal altamente cariogênica e susceptível a infecções oportunistas ^{49, 50}.

A literatura aponta diferentes instrumentos para avaliar a xerostomia radio-induzida, incluindo o uso de escalas que avaliam a severidade, as quais fornecem informações sobre o grau de xerostomia avaliando a consistência da saliva, qualidade da dieta, sono e condições de mastigação e deglutição (**Tabela 2**). Além disso, questionários de xerostomia específicos e escalas analógicas como medidas subjetivas através do auto relato dos pacientes ⁴².

Tabela 2- Avaliação da intensidade de xerostomia de acordo com diferentes sistemas.

Grau	RTOG	CTCAE v3.0	EISBRUCH et al. ⁴²
0	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração
1	Saliva levemente espessa; Líquido pode ser necessário	Sintomático (secura ou saliva espessa) sem alteração dietética significativa	Leve secura sem alterações em função
2	Saliva espessa e viscosa; Alteração na dieta	Sintomático com alteração dietética significante	Secura requerendo líquidos para alimentação
3	Alimentação oral inadequada decorrente a alteração salivar	Sintomático impossibilitando alimentação oral; Requer alimentação parenteral	Secura causando alteração dietética, interferência no sono, fala ou outras atividades
4	Necrose aguda da glândula	-	-

RTOG= The Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE v3.0= Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.

Em relação à avaliação objetiva, além do exame clínico evidenciando o ressecamento das mucosas, língua despapilada e a presença de halitose. A sialometria é amplamente utilizada para avaliar mudanças qualitativas e quantitativas da saliva. Através

deste exame, é possível mensurar o volume de saliva total em (ml/min) produzido pelas glândulas salivares e excretado em cavidade oral. Apesar de ser considerado um exame não invasivo, de baixo custo e bem tolerado pelos pacientes, a sialometria não se trata de um exame de escolha para avaliar a função das glândulas salivares, sendo essa função determinada através da cintilografia das glândulas salivares⁵¹.

A cintilografia das glândulas salivares trata-se de um exame de imagem, em que a atividade funcional das glândulas salivares são avaliadas através da captação do radiofármaco pertecnetato de Tecnésio ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), produzindo assim, informações relacionadas a captação, concentração e excreção da saliva. Este exame é muito importante para avaliar a gravidade dos sintomas, dose-resposta do tratamento e comparar a eficácia de intervenções neste grupo de pacientes^{52,53,54}.

1.6 QUALIDADE DE VIDA

No ano de 1993 a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou um projeto referente à qualidade de vida (QV). O principal objetivo era avaliar e comparar a QV dos indivíduos através de instrumentos de avaliação específicos. Neste projeto, foi desenvolvido o World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-100), instrumento com a finalidade de avaliar a QV tanto em indivíduos saudáveis quanto para indivíduos acometidos por doenças crônicas. No ano de 2000, surgiu o WHOQOL-bref, versão resumida do anterior e validada em português^{55,56}.

Atualmente, a literatura disponibiliza diversos instrumentos para avaliação da QV. Porém, considerando que a maioria destes instrumentos para avaliação foi desenvolvido nos Estados Unidos e na Europa, para introduzir o uso em outros países e culturas se faz necessário uma tradução e adaptação cultural para nova língua para posteriormente ocorrer à validação psicométrica, garantindo assim a acurácia do instrumento na nova língua^{57,58}.

Devido à localização anatômica do CCP, os pacientes precisam lidar com impactos funcionais e estéticos advindos dos diferentes tipos de tratamentos, com importante impacto na QV⁵⁹. Há na literatura diversos questionários específicos para pacientes com CCP, porém os mais utilizados são: University of Washington – Quality of Life Questionnaire (UW-QOL), Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-H&N) e o European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-C30/H&N35), todos desenvolvidos em outros países e validados em português ⁶⁰.

O Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQV-UW), validado para a língua portuguesa por Vartanian et al. ⁶¹, trata-se de um instrumento específico com a finalidade de avaliar a QV de pacientes com CCP. Este instrumento é frequente ao redor do mundo para avaliar esse grupo de pacientes, além de representar um questionário bem validado, conciso e de fácil interpretação pelos pacientes. O questionário é composto por 12 domínios e cada domínio apresenta uma escala de 0 a 100 pontos, em que uma alta pontuação representa uma melhor QV. Além dos domínios, o questionário apresenta 3 questões sobre a QV geral dos pacientes, essas questões isoladas não apresentam pontuações, podendo ser avaliadas separadamente. Por ser o questionário de escolha no presente estudo, será discutido detalhadamente a seguir.

Como observamos, o diagnóstico de um CCP pode causar danos emocionais ao paciente. Por outro lado, os tratamentos propostos causam alterações nas funções vitais como na deglutição, paladar, olfato, fala, audição, sono, mastigação (dentes, saliva, oclusão), autoestima, estética e aspectos interpessoais em longo prazo. Sendo assim, avaliar a QV nestes pacientes é fundamental para um melhor planejamento e estratégias de tratamento ^{60,62}.

1.7 SUBSTITUTOS SALIVARES NO MANEJO DA XEROSTOMIA RADIO-INDUZIDA

Os substitutos salivares são produtos desenvolvidos com a finalidade de promover a lubrificação dos tecidos da cavidade oral, aliviando a xerostomia e promovendo proteção das estruturas. O termo comercial “saliva artificial” é utilizado para definir produtos frequentemente indicados para pacientes com xerostomia. Estes produtos apresentam composições específicas, simulando propriedades da saliva humana. A primeira geração das salivas artificiais apresentava em sua composição carboximetilcelulose (CMC), um polímero solúvel em água e frequentemente utilizado na indústria farmacêutica como uma matriz de suspensão, juntamente com hidroxietilcelulose (espessante), água e sais minerais. Devido à natureza solúvel em água da CMC, a sua duração é limitada e a aplicação frequente do lubrificante se faz necessária para manter a umidade local. Além disso, a CMC aumenta a viscosidade, mas não duplica as propriedades físicas da saliva. Na segunda

geração de saliva artificial, foi incluída a mucina, responsável principalmente pela lubrificação. Os substitutos salivares contendo mucinas são geralmente preferíveis em relação à CMC, pois apresentam propriedades umectantes superiores ^{63, 64}.

Com advento da tecnologia, uma nova geração de substitutos salivares foi sendo comercializada. Os produtos atuais não apenas se assemelham ao sistema da peroxidase salivar, mas introduzem componentes salivares como lisozimas, lactoferrinas e algumas imunoglobulinas essenciais para reforçar e complementar os mecanismos antibacterianos e imunológicos naturais da boca, além de apresentarem diferentes formulações ^{65,66,67,68} **(Tabela 3)**.

Tabela 3- Sistemas de substitutos salivares mais conhecidos.

Nome do Produto (Fabricante)	Formulação +Composição
<p>Kin Hidrat® (Pharma Kin)</p> 	<p>Spray: Sais minerais + Xilitol</p> <p>Gel: Xilitol 10%</p> <p>Dentífrico: Fluoreto de sódio + Pantenol + Vitamina E + Xilitol (ausência de Lauril Sulfato de Sódio e corantes)</p>
<p>Biotène® (GSK)</p> 	<p>Enxaguatório bucal: Água Purificada + Glicerina + Xilitol + Sorbitol + Propilenoglicol + Poloxamer 407 + Benzoato de sódio + Hidroxietilcelulose + Metilparabeno + Propilparabeno + Fosfato de sódio + Fosfato dissódico.</p> <p>Spray: Água Purificada + Glicerina + Xilitol + Óleo de rícino hidrogenado + Benzoato de Sódio+ Xantana + Metilparabeno + Propilparabeno+ Sacarina sódica + Cloreto de Cetilpiridínio.</p> <p>Dentífrico: Ingrediente ativo: Fluoreto de sódio + Xantana+ Glicerina+ Sucralose + Hidróxido de Sódio.</p> <p>Gel: Glicerina + Água + Sorbitol + Xilitol + Carbômero + Hidroxietilcelulose + Hidróxido de Sódio.</p>
<p>Bioxtra® (FNL)</p> 	<p>Gel: Lactoperoxidase + Lactoferrina +Lizozima + Colostro de soro de leite + Xilitol+ Sorbitol+ Glicose oxidase+ Ácido poliacrílico+ Hidroxietilcelulose + Aloe Vera.</p> <p>Enxaguatório e dentífrico: Água + Aloe Vera+ Propilenoglicol+ Monofluorfosfato de sódio + 17.1 ppm de flúor + Xilitol+ Benzoato de sódio+ componentes do gel.</p> <p>Spray: Água+ Sorbitol+ Xilitol+ Hidroxietilcelulose+ Benzoato de sódio+ enzimas do gel e enxaguatório.</p>

Um dos primeiros e mais conhecidos sistemas de substitutos salivares desta nova geração é a linha Biotène®, podendo ser encontrado na apresentação de creme dental, enxaguatório bucal, gel hidratante e spray. Warde et al. ⁶⁹ avaliaram esse sistema, em um estudo fase II em pacientes com xerostomia após RT. Um total de 28 pacientes receberam RT curativa com dose ≥ 50 Gy, onde mais de 75% de ambas as parótidas desses pacientes estavam em campo de radiação. Os autores observaram que após 2 meses de tratamento com o creme dental e enxaguatório, 54% dos pacientes relataram uma leve melhora da

xerostomia e 36% relataram uma melhora significativa. Os autores observaram um potencial nos substitutos salivares da Biotène® em pacientes irradiados para CCP, porém outros estudos foram surgindo, assim como outros sistemas de substitutos salivares.

Posteriormente, além da Biotène®, uma nova linha de substitutos salivares surgiu no mercado: o Bioextra® (BX), com apresentações dos produtos semelhantes. Ambos os produtos contêm hidroxietilcelulose, poliglicerilmetacrilato, glicose oxidase e xilitol, como componentes ativos. No entanto, o BX apresenta uma maior viscosidade dinâmica 23 Pa.s, quando comparado ao Biotène® 16,8 Pa.s. Sendo assim, segundo os fabricantes, o BX apresenta uma retenção prolongada nas mucosas. Adicionalmente em sua composição, o BX apresenta peptídeos e imunoglobulinas, que são normalmente encontradas na saliva. Logo, Shahdad et al.⁷⁰ com objetivo de avaliarem a eficácia desses dois sistemas de substitutos salivares, o BX e Biotène®, realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, com um total de 20 pacientes com xerostomia após RT. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: Grupo 1 Biotène® e Grupo 2 BX e utilizaram o creme dental, enxaguatório bucal e o gel hidratante por duas semanas consecutivas. As análises foram realizadas através da escala analógica visual e questionários específicos para xerostomia, antes e após o término do tratamento. Foram observados que ambos os tratamentos foram eficazes, resultando na redução dos escores da escala visual analógicas após o uso dos sistemas. Contudo, ao comparar os grupos, foi verificado que o BX alcançou índices significativamente melhores para xerostomia e melhorias na fala e mastigação quando comparados com a linha Biotène® ($p < 0,05$).

Diversos estudos utilizando ambos os sistemas de substitutos salivares em suas diferentes formas de apresentação foram sendo realizados. O BX spray não foi avaliado em nenhum outro estudo, até que Bakhshi et al.⁷¹ compararam a eficácia do BX spray e o enxaguatório bucal no alívio da xerostomia em pacientes irradiados. O estudo realizado foi randomizado, cruzado com 20 pacientes divididos em 2 grupos: Grupo 1: Pacientes que utilizaram BX spray por duas semanas consecutivas, em seguida duas semanas utilizaram o enxaguatório bucal, a troca das intervenções definiu o Grupo 2. Os pacientes foram avaliados antes do tratamento, 14 dias e 35 dias após o uso dos produtos através de questionários e avaliação da escala analógica visual. Como resultado, ambas as formas do BX demonstraram efeito similar na redução da xerostomia. Sendo que 85% dos

pacientes reportaram uma melhora da xerostomia depois do uso do BX spray e 70% após o uso do enxaguatório bucal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se o uso do BioXtra® Spray reduz clinicamente a intensidade da queixa de xerostomia em pacientes submetidos à RTC3D ou IMRT em região de cabeça e pescoço.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- -Comparar a taxa de fluxo salivar SNE e SE e a intensidade de hipossalivação entre os pacientes irradiados antes e após o uso do BioXtra Spray®.
- -Comparar e correlacionar o tratamento radioterápico entre os grupos.
- -Analisar os índices de qualidade de vida dos pacientes irradiados, através do QQV-UW antes e após o uso do produto.
- -Correlacionar os domínios do QQV-UW com os dados clínicos e radioterápicos dos pacientes antes e após o uso do produto.

3 METODOLOGIA

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center sob número 2543/18 (**Anexo 1**). Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado do uso de um substituto salivar com sistema enzimático com nome comercial Bioextra Spray®, Lifestream Phama n.v., s.a. D-7100 Seneffe, Belgica- Importado e distribuído por FNL Comércio de Suprimentos Ltda. Além disso, o estudo foi registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) e recebeu número de registro (RBR-9sdf3k).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com idade ≥ 18 anos e ≤ 75 anos;
- Pacientes diagnosticados com CEC de orofaringe ou nasofaringe; Estádio Clínico \geq II;
- Pacientes submetidos à IMRT ou RTC3D, entre 6-12 meses, com dose mínima de 45 Gy em campos cérvico-faciais e com queixa de xerostomia radio-induzida.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que fizeram uso de drogas colinérgicas;
- Pacientes re-irradiados em região de cabeça e pescoço e/ou submetidos à cirurgia como esvaziamento cervical;
- Pacientes com doença metastática;
- Pacientes com dificuldades cognitivas que apresentassem dificuldades em preencher o questionário de qualidade de vida;
- Pacientes em condições clínicas ou comprometimento do estado geral de saúde.

3.4 TAMANHO DA AMOSTRA

Foi calculado através do programa estatístico GPower versão 3.1, através de embasamento científico sobre a prevalência da xerostomia radio-induzido em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. O tamanho da amostra estimado foi de 40 casos divididos em 2 Grupos (A ou B), considerando-se intervalo de confiança de 93% e nível de significância 5%.

3.5 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes foram randomizados de modo centralizado considerando-se as variáveis: uso de quimioterapia (sim ou não) e modalidade do tratamento radioterápico (IMRT ou RTC3D).

A fim de garantir que os dois grupos fossem similares, a distribuição dos dados necessitava ser a mais homogênea possível entre os dois braços, portanto utilizamos o método de alocação sequencial. O objetivo de usar esta estratégia de alocação de pacientes em braços de tratamento diferentes foi com a finalidade de evitar viés na alocação dos grupos.

Para a randomização foi utilizado um programa de alocação sequencial desenvolvido pela equipe de estatística da instituição, baseado em Fossaluzza et al.^{7,2}, os quais descreveram e discutiram um desenho de minimização de possíveis vies, especificamente para ensaios clínicos que avaliam a eficácia de um tratamento. Sendo assim, após assinatura do TCLE (**Apêndice 1**) e acesso aos dados clínicos dos pacientes, o programa estatístico foi o responsável a dizer qual Grupo (A ou B) os pacientes fariam parte.

Os 40 pacientes foram alocados da seguinte forma: 19 pacientes no Grupo Placebo e 21 no Grupo Bioextra Spray®. Os dados dos pacientes, registro no hospital e o grupo que iriam pertencer (letra de alocação no estudo: A ou B) foram registrados detalhadamente em fichas clínicas específicas para o estudo (**Apêndice 2**). Os dois primeiros pacientes, a pesquisadora foi a responsável a escolher qual lado os pacientes iriam pertencer (A ou B) a fim de manter o equilíbrio. A partir do terceiro paciente, a pesquisadora passou a utilizar o programa de randomização citado acima. Feito isso, eram entregues aos pacientes 2 frascos do produto (A ou B), de acordo com o grupo o qual o paciente foi direcionado.

3.6 BIOXTRA SPRAY®/PLACEBO

Os frascos de Bioxtra Spray® foram fornecidos através de doação pela empresa responsável pela importação (FNL comércio de Suprimentos Ltda, localizada no Rio de Janeiro). Em relação ao placebo, o termo “placebo”, segundo a literatura médica, é definido como uma substância que comprovadamente não possuem as propriedades físico-químicas de uma terapêutica efetiva, ainda que, em sua aparência, forma, cor ou qualquer outra característica sejam idênticas a ela. Sendo assim, os frascos de placebo foram mascarados e fornecidos pela farmácia de manipulação Pradel, localizada em São Paulo, mantendo todas as características semelhantes ao Bioxtra Spray®, em relação à cor, textura, viscosidade e sabor. A farmácia Pradel recebeu todos os frascos de Bioxtra Spray® e foi a responsável pela organização e divisão dos frascos em “A” e “B”, seguindo todos os padrões de biossegurança. Segundo a farmacêutica responsável, ambos os produtos (Bioxtra Spray®/Placebo) atenderam às especificações preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) quanto às características organolépticas e as características físico-químicas ^{73,74} (**Tabela 4**). Além disso, após os 30 dias, os pacientes foram questionados quanto ao sabor dos produtos (**Apêndice 2**).

Tabela 4 - Características organolépticas da saliva artificial.

<u>Características</u> <u>Organolépticas</u>	<u>Padrão</u>	<u>Resultado</u>
Cor	Incolor e levemente turvo	Incolor
Odor	Mentolado	De acordo
Sabor	Mentolado e levemente adocicado	De acordo

Em relação às formulações de ambos os produtos podemos observar abaixo (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Formulações Bioxtra Spray® e Placebo.

<u>BIOXTRA SPRAY®</u>	<u>PLACEBO</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Água • Sorbitol • Maltitol • Xylitol • Hidroxietilcelulose • Benzoato de Sódio • Metilparabeno Sódico • Ácido cítrico • Cloreto de Sódio • Propilbarabeno Sódico 	<ul style="list-style-type: none"> • Água • Xylitol • Hidroxietilcelulose-

Todos os frascos foram rotulados através da identificação “A” e “B” (**Figura 2**) e armazenados em um local específico no departamento de Estomatologia em condições corretas de armazenamento. Os frascos Bioxtra Spray® antes de serem abertos apresentam prazo de validade de 1 ano, após aberto a sua validade corresponde apenas 3 meses. Com isso, a validade dos produtos foi checada mensalmente e trocadas quando necessário.



Figura 2 - Frascos com ambos os produtos e rotulados de forma padronizada.

Em relação à quebra do código cego, a farmacêutica Amanda Puche Andrade da farmácia Pradel, foi responsável pelo contato e ficou disponível em tempo integral durante todo o estudo. Após o término da fase experimental, os produtos foram revelados como sendo:

- Grupo A = Placebo
- Grupo B= Bioextra Spray®

3.7 COLETA DE DADOS

As variáveis como: sexo, idade, localização e estadiamento clínico do tumor (TNM), doses e campos de radiação, esquemas quimioterápicos, comorbidades, medicamentos em uso foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha clínica específica **(Apêndice 2)**.

3.8 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram RT no Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center. Este tratamento foi realizado uma vez ao dia, com fração de dose/dia entre 2,0 e 2,15 Gy administrados durante cinco dias da semana, com descanso aos finais de semana. A RT levou em média sete semanas de duração. Antes do início do tratamento foram realizados procedimentos rotineiros para planejamento, como confecção de máscara termoplástica para imobilização dos pacientes e tomografias computadorizadas da região específica. Em seguida, foi realizado o planejamento, onde foram definidos número, formas e entrada de campos de acordo com a localização da lesão primária e de suas áreas de drenagem.

No momento do planejamento foram definidos os volumes da lesão macroscópica (*Gross Tumor Volume, GTV*), volumes de doença microscópica ou áreas sob risco de presença (*Clinical Tumor Volume, CTV*) e o volume de tratamento com as margens de segurança (*Planning Tumor Volume, PTV*), em decorrência de deslocamentos fisiológicos do CTV e incertezas no posicionamento diário do paciente.

Para determinar a dose de radioterapia sobre as glândulas salivares, as parótidas foram delineadas em cortes de 0,5 mm e tomografia computadorizada (**Figura 3**).

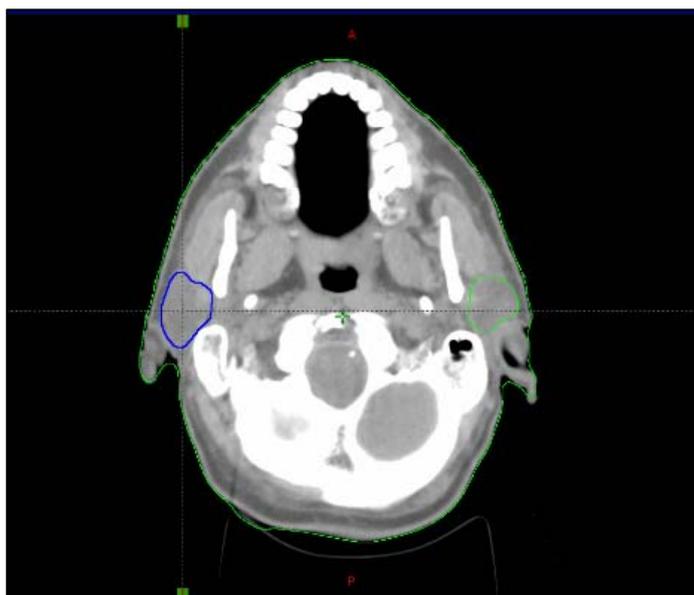


Figura 3 - Delineamento das glândulas parótidas em corte de tomografia computadorizada.

Em seguida, através do Software Eclipse SV Physician Contouring and Review - version 7.3, Varian Medical Systems INC, Palo Alto – CA – United States of American, foram gerados os Histogramas Dose Volume (DVH) (**Figura 4**). Através do DVH, foram analisadas e quantificadas as doses em 25%, 50%, 75% e 100% do volume das parótidas. Todos esses dados foram baseados na dose prescrita no PTV. Após esta análise, os cálculos foram revisados por um físico e um médico radioterapeuta e anotados em ficha específica (Apêndice 2).

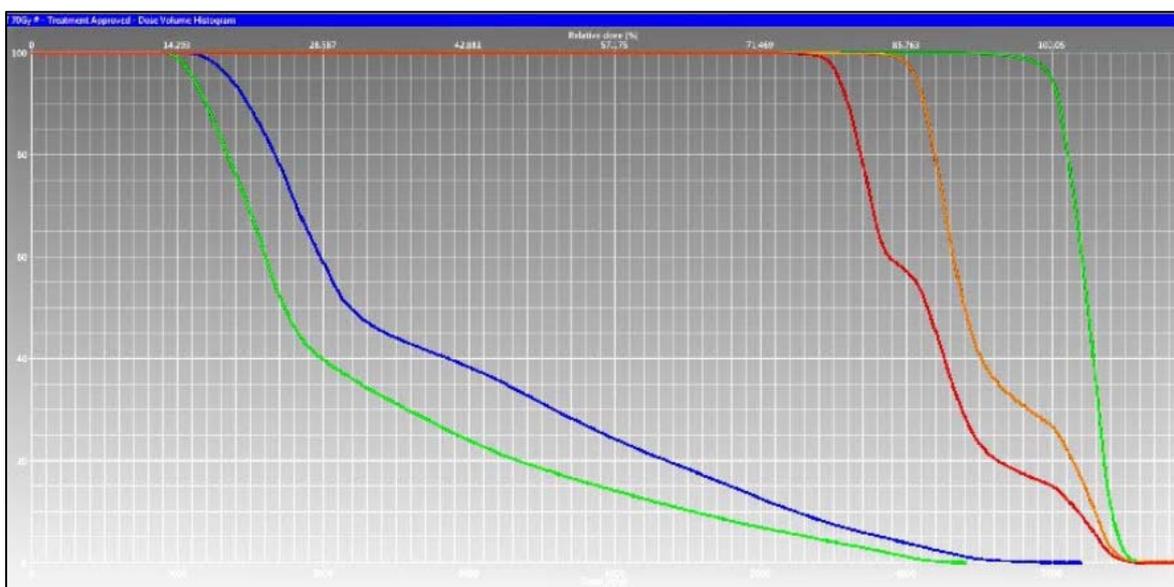


Figura 4 - Histograma Dose Volume (DVH), gerados no planejamento realizado através do Software Eclipse, evidenciando a dose no volume das glândulas parótidas em 25%, 50%, 75% e 100%.

3.9 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

A xerostomia foi avaliada nas duas fases do estudo (antes do início do produto e 30 dias após o uso) (**Apêndice 3**) e classificada de acordo com Eisbruch et al. ⁴² (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Avaliação da intensidade da xerostomia de acordo com Eisbruch et al.⁴².

Intensidade da Xerostomia		
Grau 1	Grau 2	Grau 3
Discreta secreta, sem interferências nos hábitos.	Secura em boca, requerendo líquidos para conseguir engolir.	Secura em boca causando alterações na dieta, interferência no sono, fala ou outras atividades.

3.10 MENSURAÇÃO DA TAXA DE FLUXO SALIVAR

A mensuração da taxa de fluxo salivar foi realizada através do exame de sialometria da SNE e SE, no Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center nas duas fases do estudo:

- Fase 1: previamente ao uso do Bioextra Spray®/Placebo;
- Fase 2: após 30 dias do uso do Bioextra Spray®/Placebo;

Para a realização do exame, todos os pacientes foram agendados e instruídos a não se alimentarem, fumarem ou realizarem higiene oral uma hora e trinta minutos antes da coleta, as mesmas foram realizadas sempre pelo período da manhã entre os horários de 08h00 até às 11h00, evitando o ritmo circadiano da saliva. Para a coleta, os pacientes foram orientados a remover qualquer tipo de prótese oral e então na sequência, engolir a primeira saliva. Também, durante a coleta, eles permaneceram sentados, com os olhos abertos e cabeça ligeiramente inclinada para baixo (**Figura 5**). Em seguida, iniciamos a coleta da SNE durante 10 minutos e logo após a coleta da SE utilizando o Parafilm® como fonte de estímulo, também por 10 minutos.



Figura 5 - Posicionamento do paciente durante o exame de sialometria.

Todas as amostras foram coletadas através de um funil acoplado ao tubo Falcon de 15 ml e para a coleta de SNE o Parafilm® foi o estímulo mecânico de escolha (**Figura 6**).



Figura 6 - Materiais utilizados para a realização da sialometria.

Todos os tubos foram pesados antes das coletas (**Figura 7a**) e posteriormente todas as amostras foram pesadas após as coletas, ambas em balança eletrônica específica (Quimis®, Q520-400, Brasil) (**Figura 7b**) e o fluxo total calculado e ajustado em ml/min através da fórmula específica⁵¹ e anotado em ficha clínica (**Apêndice 4**):

$$\text{Fluxo Salivar (ml/ min)} = \frac{\text{peso do tubo pré (g)} - \text{peso do tubo após (g)}}{\text{Período da Coleta (min)}}$$



Figura 7 - Tubo Falcon pesado antes da coleta de saliva. (a) Tubo Falcon sendo pesado antes da coleta; (b) Tubo Falcon sendo pesado após a coleta.

Baseado nos valores do fluxo salivar da SNE (ml/min), a intensidade da hipossalivação foi classificada seguindo os parâmetros de Eisbruch et al.⁴², como segue (**Tabela 7**):

Tabela 7 - Avaliação da Intensidade da Hipossalivação de acordo com Eisbruch et al.⁴⁰.

Intensidade da Hipossalivação		
Grau 1	Grau 2	Grau 3
> 0,2 ml/min	0,1-0,2 ml/min	< 0,1 ml/min

3.11 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Foi utilizado o Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (UW-QOL) validado para o português por Vartanian et al.⁶¹ nas duas fases do estudo **(Apêndice 5)**.

Este questionário é composto por 12 domínios específicos sobre as diferentes dimensões da qualidade de vida: dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, ombro, paladar, saliva, humor e ansiedade. Cada domínio permite descrever as disfunções ou limitações vividas diariamente pelo paciente, possuindo entre três e cinco possibilidades de escolha, resultando numa escala de 0 a 100 pontos (0,25,50,75,100). Para o cálculo da pontuação da média global, foi realizada a somatória de todas as respostas e assim, dividido pelo total de respostas. Quanto maior o escore significa que o paciente tem melhor qualidade de vida. Existe um consenso geral de que uma pontuação composta de 75 a 100 tem pouco efeito na QV, uma pontuação de 50 a 74 tem um efeito relativo na QV e uma pontuação menor que 50 apresenta um efeito importante na QV.

O questionário avalia também os domínios que tiveram importância para o paciente durante a última semana anterior à entrevista, além de possuir quatro questões gerais: a primeira é um relato comparativo do estado atual com o vivido no mês anterior ao diagnóstico; a segunda avalia sua QV durante a última semana; a terceira avalia a QV segundo uma perspectiva mais abrangente, que inclui fatores sociais e espirituais, e a última questão, em aberto, para o paciente descrever temas relevantes para sua QV.

3.12 EFEITOS ADVERSOS

Mesmo que não fossem esperados, todos os pacientes foram orientados a registrarem possíveis efeitos adversos durante o uso do Bioxtra Spray®/Placebo, tais como: ardência e/ou sensibilidade nas mucosas, lesões em boca, dentre outros **(Apêndice 2)**.

3.13 MEDICAMENTOS E COMORBIDADES RELACIONADOS COM A XEROSTOMIA E/OU HIPOSSALIVAÇÃO

Todos os medicamentos em uso pelos pacientes e comorbidades presentes foram tabuladas desde a primeira fase do estudo e conferidas na última fase. Os medicamentos e comorbidades relacionados à xerostomia e/ou hipossalivação foram registrados em ficha clínica específica (**Apêndice 6**).

3.14 BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para registrar todas as informações coletadas, criamos um banco de dados usando o sistema Research Electronic Data Capture (REDCap), onde inserimos campos com todas as informações pertinentes do projeto. A partir dele, todos os dados foram exportados para o software IBM SPSS versão 25.

Para resumir as variáveis quantitativas, foram consideradas as medidas resumo de posição e dispersão, como média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo.

Já para as variáveis qualitativas as frequências absoluta e relativa (%) foram apresentadas.

A fim de comparar a qualidade de vida dos pacientes, grau de intensidade de xerostomia e taxa de fluxo salivar em dois momentos (antes e depois do uso do produto), o teste não paramétrico de Wilcoxon ou o teste-T para amostras pareadas foram aplicados. Para a comparação da QV em relação ao tipo de produto, técnica e tratamento radioterápico o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou o teste-T para amostras independentes foram aplicados.

A fim de avaliar o efeito do produto e do tempo na qualidade de vida e no grau de intensidade da xerostomia, a técnica de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas foram aplicadas.

Em todos os testes de hipóteses o nível de significância foi fixado em 5%. Assim, resultados cujos valores p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO TOTAL ESTUDADA

Um total de quarenta pacientes foram recrutados, randomizados e assinaram o TCLE para este estudo. Destes pacientes, 34 (85%) eram do sexo masculino e 6 (15%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 50 a 65 anos com média de 58 anos.

Em relação ao diagnóstico, a grande maioria dos pacientes 35 (87,5%) apresentaram CEC em região de orofaringe e 5 (12,5%) CEC em região de nasofaringe. Interessante observar que 20 pacientes (50%) com CEC de orofaringe apresentaram HPV p16 positivo. Observamos também que 20 (50%) dos pacientes apresentaram tumores com estadiamento clínico III, seguido de 15 (37,5%) estadiamento clínico II e apenas 5 (12,5%) pacientes com estadiamento clínico IV (Tabela 8).

4.2 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS

Destes 40 pacientes, 19 (47,5%) foram alocados no Grupo Placebo (16 do sexo masculino e 3 do sexo feminino) e 21 (52,5%) foram alocados no Grupo Bioxtra Spray® (18 do sexo masculino e 3 do sexo feminino). A idade dos pacientes entre os grupos variou de 50-65 anos (Tabela 8).

Quanto à raça dos pacientes, observamos uma predominância de pacientes leucodermas para ambos os grupos, sendo 16 (84,2%) pacientes no Grupo Placebo e 13 (61,9%) no Grupo Bioxtra Spray®. Além disso, ao analisarmos os hábitos, observamos que 11 (57,9%) pacientes no Grupo Placebo e 16 (76,2%) no Grupo Bioxtra Spray®, relataram ser ex-tabagistas. Curiosamente, observamos 2 (10,5%) pacientes no Grupo Placebo e 1 (4,8%) no Grupo Bioxtra Spray® que mantiveram o tabagismo mesmo após o diagnóstico. Em relação ao etilismo, observamos no Grupo Placebo 5 (26,3%) e 10 (47,6%) no Grupo Bioxtra Spray®, pacientes ex-etilistas (Tabela 8).

Ao se tratar da localização dos tumores, a orofaringe foi o local mais acometido, tanto para o Grupo Placebo (n=16 pacientes, 84,21%), quanto para o Grupo Bioxtra Spray® (n= 19 pacientes, 90,47%). Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes apresentaram

tumores em estágio clínico III, sendo 9 (47,4%) no Grupo Placebo e 11 (52,4%) no Grupo Bioxtra Spray®. Em relação ao HPV p16+ e CEC de orofaringe, 11 (84,6%) pacientes foram positivos no Grupo Placebo e 9 (47,4%) foram positivos no Grupo Bioxtra Spray® (Tabela 8).

Analisando as comorbidades apresentadas pelos pacientes em ambos os grupos, observamos que no Grupo Placebo 3(15,9%) pacientes apresentavam comorbidades relacionadas com xerostomia e/ou hipossalivação, sendo 2 diabetes tipo II e 1 transtorno depressivo. Já, no Grupo Bioxtra Spray® 4(19,0%) pacientes apresentavam comorbidades, sendo 2 pacientes com diabetes tipo II, 1 com transtorno depressivo e 1 com insuficiência renal crônica (Tabela 8).

Em relação aos medicamentos em uso, o Grupo Placebo apresentou 6 (31,6%) pacientes que faziam uso de medicamentos relacionados a alterações salivares e no Grupo Bioxtra Spray® 9(42,9%). Dentre as classes de medicamentos, faziam parte diuréticos, antidepressivos e ansiolíticos (Tabela 8).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$) entre os grupos e as variáveis clínicas acima (Tabela 8).

Tabela 8 - Variáveis clínicas dos pacientes em ambos os grupos.

Variável	Grupo Placebo		Grupo Bioxtra Spray®		p	Total
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	16	(84,2%)	18	(85,7%)	0,594	34
Feminino	3	(15,8%)	3	(14,3%)		6
Idade						
Até 40 anos	3	(15,78%)	1	(4,76%)	0,469	4
Entre 41- 50 anos	2	(10,52%)	3	(14,28%)		5
Entre 51- 65 anos	7	(36,84%)	12	(57,14%)		19
> 65 anos	7	(36,84%)	5	(23,80%)		12
Raça						
Leucoderma	16	(84,2%)	13	(61,9%)	0,210	29
Melanoderma	0	(0,0%)	1	(4,8%)		1
Feoderma	3	(15,8%)	7	(33,3%)		10
Tabagismo						
Sim	2	(10,5%)	1	(4,8%)	0,508	3
Ex-Tabagista	11	(57,9%)	16	(76,2%)		27
Não	6	(31,6%)	4	(19,0%)		10
Etilismo						
Sim	1	(5,3%)	1	(4,8%)	0,206	2
Ex-Etilista	5	(26,3%)	10	(47,6%)		15
Não	10	(52,6%)	10	(47,6%)		20
Socialmente	3	(15,8%)	0	(0,0%)		3
Topografia						
Orofaringe	16	(84,21%)	19	(90,47%)	0,195	35
Nasofaringe	3	(15,78%)	2	(9,52%)		5
Estadiamento Clínico						
II	6	(31,6%)	9	(42,9%)	0,376	15
III	9	(47,4%)	11	(52,4%)		20
IV	4	(21,1%)	1	(4,8%)		5
Estudo p16						
Positivo	11	(84,6%)	9	(47,4%)	0,062	20
Negativo	2	(15,4%)	10	(52,6%)		12
Ignorado	6	(31,5%)	2	(9,52%)		8
Comorbidades associadas à Xerostomia e/ou hipossalivação						
Sim	3	(15,8%)	4	(19,0%)	>0,999	7
Não	16	(84,2%)	17	(81,0%)		33
Medicamentos em uso relacionados à xerostomia e/ou hipossalivação						
Sim	6	(31,6%)	9	(42,9%)	0,527	15
Não	13	(68,4%)	12	(57,1%)		25

Legenda: p= Teste exato de Fischer.

4.3 TRATAMENTO ONCOLÓGICO ENTRE OS GRUPOS

O tratamento dos tumores compreendeu da RT associada ou não à QT, sendo que para a maioria dos pacientes houve associação das modalidades terapêuticas (QT + RT). No Grupo Placebo (n= 17 pacientes, 89,5%) realizaram quimioterapia, comparado com (n=19 pacientes 90,5%) do Grupo Bioxtra Spray® (p=0,658). A cisplatina a cada 21 dias foi o esquema quimioterápico mais utilizado em ambos os grupos (Tabela 9).

Ao se tratar da modalidade da radioterapia, a técnica IMRT foi a mais utilizada entre os grupos, sendo 14 (73,7%) no Grupo Placebo e 12 (57,1%) no Grupo Bioxtra Spray. Foi observado que grande parte dos pacientes em ambos os grupos receberam dose média de RT no tumor >70 Gy. Novamente, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada (p> 0,05) (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição do tratamento oncológico entre os grupos.

<u>Variável</u>	<u>Grupo Placebo</u> n%	<u>Grupo Bioxtra</u> <u>Spray®</u> n%	<u>p</u>	<u>Total</u>
Tratamento RT exclusiva RT+QT	2 (10,5%) 17 (89,5%)	2 (9,5%) 19 (90,5%)	0,658	4 36
Esquema de QT Cisplatina semanal Cisplatina 21/21 dias Docetaxel + Cisplatina+ 5-FU (21/21) dias	6 (35,2%) 11 (64,7%) 0 (10,52%)	1 (5,2%) 15 (78,9%) 3 (15,7%)	0,205	7 26 3
Tipo de RT IMRT RTC3D	14 (73,7%) 5 (26,3%)	12 (57,1%) 9 (42,9%)	0,333	26 14
Dose Total no Tumor (Gy) ≤ 60 Gy De 60 a 70 Gy > 70 Gy	0 (0,0%) 1 (5,2%) 18 (94,7%)	0 (0,0%) 1 (4,7%) 20 (95,2%)	0,282	0 2 38

Legenda: RT= Radioterapia; QT= Quimioterapia; RTC3D=; Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade Modulada do Feixe; p= Teste exato de Fischer.

4.3.1 Planejamento Radioterápico entre os Grupos

Ao analisarmos o planejamento radioterápico realizado entre os grupos durante o tratamento oncológico, observamos que o total de sessões de RT entre os grupos foi semelhante, sendo uma média de 33,37 frações no Grupo Placebo e 33,33 frações no Grupo Bioxtra Spray® ($p > 0,999$) (Tabela 10).

Em relação à dose média de RT recebida no volume total das glândulas parótidas bilateralmente, observamos uma média de 39,74 Gy no Grupo Placebo e 44,20 Gy no Grupo Bioxtra Spray ($p > 0,05$) (Tabela 10).

O Grupo Placebo recebeu uma fração dose na semana de 10,34 Gy, comparado com o Grupo Bioxtra Spray com 10,25 Gy ($p = 0,520$). Além disso, a dose máxima no PTV para ambos os grupos foi de 75,81 Gy e 77,23 Gy, respectivamente ($p > 0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Planejamento radioterápico entre os grupos.

Variáveis	Grupo Placebo		Grupo Bioxtra Spray®		P
	Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	
Total de sessões de RT	33,37 (1,21)	33,00	33,33 (1,49)	33,00	>0,999
Dose média de RT no volume das parótidas (Gy)	39,74 (17,40)	29,00	44,20 (19,0)	47,60	0,390
Dose média diária de RT no tumor (Gy)	2,23 (0,13)	2,29	3,80 (8,2)	2,33	0,187
Fração dose na semana (Gy)	10,34 (0,30)	10,60	10,25 (0,30)	10,00	0,520
Dose máxima no PTV	75,81 (17,7)	78,60	77,23 (3,88)	78,00	0,282

Legenda: RT= Radioterapia; DP= Desvio Padrão; Gy= Gray- Unidade no Sistema internacional de unidade de dose em tratamento de RT; PTV= do inglês, Planning Tumor Volume, volume alvo planejado; p = Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney.

4.3.2 Dose Volume Histograma (DVH)

Todas as glândulas parótidas foram delineadas em cortes de tomografia e através do software Eclipse SV foram gerados os histogramas dose volume (DVH) em 25%, 50%, 75% e 100% do volume das glândulas baseado na dose prescrita do PTV.

Considerando a parótida direita, a dose média em relação à porcentagem do volume irradiado (25%,50%,75% e 100%) para o Grupo Placebo foi de 50,4 Gy, 38,2 Gy, 30,2 Gy e 71,2 Gy, respectivamente. Para o Grupo Bioxtra Spray foram de 88,2 Gy, 20,3Gy, 29,6 Gy e 68,8 Gy, respectivamente (Tabela 11).

Em relação à parótida esquerda, a dose média no Grupo Placebo em 25% foi de 51,2 Gy, em 50% 37,2 Gy, em 75% 28,8 Gy e em 100% 67,4 Gy. No Grupo Bioxtra Spray foram

55,1 Gy, 42,3 Gy, 35,3 Gy e 70,6 Gy em 25%, 50%,75% e 100% do volume da glândula, respectivamente (Tabela 11).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à dose média de RT em nenhum dos volumes avaliados (Tabela 11).

Tabela 11 - Correlação entre os volumes das glândulas salivares e a dose média de RT nos em ambos os grupos.

Glândula	Volume	Grupo Placebo		Grupo Bioxtra Spray®		P
		Dose média de RT	(DP)	Dose Média de RT	(DP)	
Parótida Direita	25%	50,4	(17,9)	88,2	(25,0)	0,630
	50%	38,2	(22,5)	20,3	(16,5)	0,830
	75%	30,2	(21,5)	29,6	(19,1)	0,789
	100%	71,2	(7,5)	68,8	(9,39)	0,333
Parótida Esquerda	25%	51,2	(18,1)	55,1	(15,3)	0,436
	50%	37,2	(21,5)	42,3	(19,6)	0,520
	75%	28,8	(21,0)	35,3	(21,7)	0,390
	100	67,4	(7,9)	70,6	(7,5)	0,178

Legenda: RT= Radioterapia; DP= Desvio Padrão; p= Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney.

4.3.3 Avaliação do Tipo de RT e a Dose Média de Radiação no Volume das Glândulas Salivares, nos Grupos Placebo e Bioxtra Spray®

Analisando a dose média de radiação recebida em todos os volumes das glândulas parótidas (25%, 50%,75% e 100%) observamos que os pacientes que foram submetidos à IMRT, tanto no Grupo Placebo quanto no Grupo Bioxtra Spray®, receberam doses significativamente menores em ambas as glândulas parótidas (direita/esquerda) quando comparada à técnica RTC3D (Tabela 12).

No Grupo Placebo, para as glândulas parótidas direita foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as técnicas de RT e dose média de RT em todos os volumes 25%,50%,75% e 100%($p < 0,05$). Ao se tratar das glândulas parótidas esquerda foram observadas diferenças significativas nos volumes de 25%, 50% e 75% ($p < 0,05$) (Tabela 12).

Em relação ao Grupo BioxtraSpray®, nas glândulas parótidas direita, observamos diferenças estatisticamente significantes entre o tipo de RT e a dose média de RT apenas

para os volumes de 25% e 75% ($p < 0,05$). Por outro lado, nas glândulas parótidas esquerda, observamos diferenças significativas nos volumes de 25%, 50% e 75% ($p < 0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação entre o tipo de RT e a dose média de radiação nos volumes das glândulas salivares em ambos os grupos.

Glândula	Volume	Grupo Placebo			Grupo Bioxtra Spray®		
		Dose média (Gy) RTC3D	Dose média (Gy) IMRT	p ¹	Dose Média (Gy) RTC3D	Dose média (Gy) IMRT	p ²
Parótida Direita	25%	70,50	43,27	0,003*	52,73	44,60	0,018*
	50%	65,14	28,62	0,003*	49,15	38,72	0,095
	75%	55,41	21,22	0,002*	40,25	21,61	0,041*
	100%	77,45	69,94	0,007*	69,95	67,97	0,754
Parótida Esquerda	25%	69,46	44,72	0,010*	66,04	46,98	0,003*
	50%	64,85	27,37	0,001*	57,06	31,24	0,002*
	75%	55,58	19,26	0,001*	47,19	26,40	0,018*
	100%	73,04	65,41	0,087	71,45	70,08	0,651

Legenda: RTC3D=; Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade Modulada do Feixe; p¹= Comparação entre o Grupo Placebo e RTC3D e Placebo IMRT- Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; p²= Comparação entre o Grupo Bioxtra Spray® e RTC3D e Bioxtra Spray® e IMRT- Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; * valor de p estatisticamente significativo.

4.4 ADESÃO DOS PACIENTES NAS DUAS FASES DO ESTUDO

A média de tempo de admissão dos pacientes no estudo foi de 263,3 dias após o término da RT, equivalente a aproximadamente 8 a 9 meses. Todos os 40 pacientes (19 pacientes do Grupo Placebo e 21 do Grupo Bioxtra Spray®) realizaram a fase 1 do estudo, isto é, mensuração da taxa de fluxo salivar através da sialometria SNE e SE, avaliação da intensidade de xerostomia e avaliação da QV através do QV-UW. Já na Fase 2, 2 pacientes alocados no Grupo Placebo, não realizaram todas as fases do estudo por motivos pessoais. Logo, os dados foram analisados de acordo com o número de pacientes em cada fase do estudo (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes de acordo com a realização dos exames de Sialometria, avaliação da intensidade da xerostomia e QQV-UW, nas 2 fases do estudo.

Grupos	Fase 1 Grupo Placebo (n=19) Grupo Bioxtra Spray® (n=21)			Fase 2 Grupo Placebo (n=17) Grupo Bioxtra Spray® (n=21)		
	Sialometria (SNE e SE)	Avaliação da xerostomia	QQV-UW	Sialometria (SNE e SE)	Avaliação da xerostomia	QQV- UW
Total	40	40	40	38	38	38
Total	40	40	40	38	38	38

Legenda: SNE= Saliva não estimulada; SE= Saliva estimulada; QQV-UW= Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington.

4.5 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA XEROSTOMIA

Em relação à intensidade da xerostomia, antes do início do uso de ambos os produtos (Placebo ou Bioxtra Spray®), a maioria dos pacientes em ambos os grupos já referiam algum grau de xerostomia, sendo Grau 2 em 9 pacientes (47,4%) do Grupo Placebo e (n=11 pacientes, 52,4%) no Grupo Bioxtra Spray®. E, 9 pacientes (47,4%) no Grupo Placebo e 10 (47,6%) no Grupo Bioxtra Spray® apresentaram intensidade de xerostomia Grau 3 (Tabela 14).

Avaliando a queixa da xerostomia dos pacientes 30 dias após o uso dos produtos, ainda em relação à intensidade da xerostomia, a maioria dos pacientes em ambos os grupos referiram xerostomia Grau 2, sendo um total de 11 (64,7%) pacientes no Grupo Placebo e 12 (57,1%) pacientes no Grupo Bioxtra Spray®. Além disso, foi possível observarmos uma diminuição de pacientes com intensidade de xerostomia Grau 3 em ambos os grupos (n=5 pacientes, 29,4%) no Grupo Placebo e (n=7 pacientes, 33,3%) no Grupo Bioxtra Spray® (Tabela 14).

Em todos os tempos avaliados, não foram encontrados diferenças significativas entre os Grupos em relação à intensidade da xerostomia ($p > 0,05$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Avaliação da intensidade da xerostomia entre os Grupos nas 2 fases do estudo.

Fases do Estudo	Intensidade da Xerostomia	<u>Grupo Placebo</u>		<u>Grupo Bioxtra Spray®</u>		p
		n	%	n	%	
		FASE 1	Grau 1	1	(5,3%)	
	Grau 2	9	(47,4%)	11	(52,4%)	
	Grau 3	9	(47,4%)	10	(47,6%)	
FASE 2	Grau 1	1	(5,9%)	2	(9,5%)	0,796
	Grau 2	11	(64,7%)	12	(57,1%)	
	Grau 3	5	(29,4%)	7	(33,3%)	

Legenda: p= Comparação da intensidade de xerostomia entre os grupos – Teste Exato de Fisher

4.6 AVALIAÇÃO DOTIPO DE RT E INTENSIDADE DE XEROSTOMIA NAS 2 FASES DO ESTUDO

Avaliando a intensidade de xerostomia em relação ao tipo de RT, observamos que na Fase 1 do estudo, no Grupo Placebo a maioria dos pacientes 4(80,%) que realizaram RTC3Dpreferiram xerostomia Grau 3, ou seja, a queixa de boca seca já interferia no sono, dieta, fala ou em outras atividades. Por outro lado, dos pacientes que realizaram IMRT a maioria 8 (57,1%) dos pacientes relataram xerostomia Grau 2, segura em boca requerendo líquidos para conseguir engolir. Pelo pequeno número de pacientes, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p= 0,368$). Por outro lado, em relação o Grupo Bioxtra Spray®, a maioria dos pacientes que realizaram IMRT referiram Grau 3 de xerostomia ($p=0,387$) (Tabela 15).

Na Fase 2 do estudo, também não foi possível verificar diferença estatística em relação ao tipo de RT e a intensidade de xerostomia entre as Fases devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo (Tabela 15).

Tabela 15 - Associação entre o tipo de RT e a intensidade da xerostomia em ambos os Grupos, nas 2 fases do estudo.

Fase do Estudo	Intensidade da Xerostomia	Grupo Placebo				p ¹	Grupo Bioxtra Spray®				p ²
		RTC3D		IMRT			RTC3D		IMRT		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
FASE 1	Grau 1	0	(0,0%)	1	(7,1%)	0,368	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0,387
	Grau 2	1	(20,0%)	8	(57,1%)		6	(66,7%)	5	(41,7%)	
	Grau 3	4	(80,0%)	5	(35,7%)		3	(33,3%)	7	(58,3%)	
FASE 2	Grau 1	0	(0,0%)	1	(7,1%)	0,353	1	(11,1%)	1	(8,3%)	0,999
	Grau 2	1	(33,3%)	10	(71,4%)		5	(55,6%)	7	(58,3%)	
	Grau 3	2	(66,7%)	3	(21,4%)		3	(33,3%)	4	(33,3%)	

Legenda: RTC3D=; Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade Modulada do Feixe; p¹= Comparação entre o Grupo Placebo e RTC3D e Placebo IMRT- Teste exato de Fischer; p²= Comparação entre o Grupo Bioxtra Spray® e RTC3D e Bioxtra Spray® e IMRT- Teste exato de Fischer.

4.7 AVALIAÇÃO DA TAXA DE FLUXO SALIVAR ATRAVÉS DA SIALOMETRIA

4.7.1 Descrição por grupo em cada fase do estudo

Analisando as 2 fases do estudo separadamente dentro de cada grupo, observamos:

Grupo Placebo: na fase 1 do estudo, todos os pacientes (n=19) realizaram o exame de sialometria tanto SNE quanto SE, já na fase 2 (n=17) pacientes realizaram o exame. Em relação à taxa de fluxo salivar da SNE e SE, na fase prévia ao uso do produto e 30 dias após o uso do produto, não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$) (Tabela 16).

Grupo Bioxtra Spray®: todos os pacientes (n=21) realizaram o exame de sialometria nos dois momentos do estudo (Fase 1 e Fase 2), observamos uma melhora tanto na taxa de fluxo salivar da SNE e SE após 30 dias do uso do produto, quando comparada a fase prévia ao início do produto ($p < 0,05$) (Tabela 16).

Ao cruzarmos os grupos em cada fase do estudo, comparando as médias da taxa de fluxo salivar de SE e SNE, não observamos diferenças significativas ($p > 0,05$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Média de fluxo salivar total (ml/min) não estimulado e estimulado em ambos os grupos durante as duas fases do estudo.

Fases do Estudo	Sialometria	Grupo Placebo			p ¹	Grupo Bioxtra Spray®			p ²	p ³
		N	Média (DP)	Mediana		n	Média (DP)	Mediana		
FASE 1	SNE	19	0,00 (0,01)	0,00	0,400	21	0,00 (0,01)	0,00	0,003*	0,915
FASE 2	SNE	17	0,00 (0,01)	0,00		21	0,01 (0,04)	0,00		0,128
FASE 1	SE	19	0,01 (0,01)	0,00	0,777	21	0,00 (0,01)	0,00	0,003*	0,915
FASE 2	SE	17	0,01 (0,02)	0,00		21	0,02 (0,06)	0,00		0,209

Legenda: DP= desvio padrão; SNE= saliva não estimulada; SE= saliva estimulada; p¹ = Comparação SNE e SE no grupo Placebo nas duas fases do estudo Teste de Wilcoxon; p²= Comparação da SNE e SE no grupo Bioxtra Spray® nas duas fases do estudo- Teste de Wilcoxon; p³= Distribuição da SNE e SE em ambas as fases do estudo entre os grupos- Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; *= valor de p estatisticamente significativo.

4.7.2 Média do fluxo salivar e tipo de RT

Comparando o tipo de RT com a média da taxa de fluxo salivar, em relação à SNE nas 2 fases do estudo, não foram observadas diferenças significativas para ambos os grupos nas diferentes fases do estudo ($p > 0,05$) (Tabela 17).

Ao compararmos as médias de SE em ambos os grupos, não observamos diferenças na taxa de fluxo salivar da SE previamente ao uso do produto e as diferentes técnicas de RT para o Grupo Placebo ($p=0,754$). Porém, ao se tratar do Grupo Bioxtra Spray® observamos uma média de SE de 0,00 ml/min nos pacientes que realizaram RTC3D para uma média de 0,03 ml/min nos pacientes que realizaram IMRT ($p=0,023$) (Tabela 17).

Ao se tratar da taxa de fluxo salivar da SE 30 dias após o uso dos produtos, não observamos diferenças estatisticamente significativas para o Grupo Placebo ($p > 0,05$). Contudo, para o Grupo Bioxtra Spray® os pacientes que realizaram IMRT apresentaram uma melhor média 0,04 ml/min de SE quando comparado com 0,01 ml/min para a técnica RTC3D ($p=0,009$) (Tabela 17).

Ao cruzarmos ambos os grupos e técnicas de RT, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre as médias da taxa de fluxo salivar e modalidades de RT ($p > 0,05$) (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação entre o tipo de RT e a média de fluxo de SNE e SE.

Fase do Estudo	Fluxo Salivar	Grupo Placebo			Grupo Bioxtra Spray®			p ³
		RTC3D	IMRT	p ¹	RTC3D	IMRT	p ²	
		Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)		
FASE 1	SNE	0,00 (0,02)	0,00 (0,00)	0,754	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)	0,069	0,098
FASE 2	SNE	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)	0,591	0,00 (0,00)	0,02 (0,05)	0,247	0,545
FASE 1	SE	0,00 (0,01)	0,01 (0,02)	0,754	0,00 (0,00)	0,03 (0,05)	0,023*	0,086
FASE 2	SE	0,00 (0,01)	0,02 (0,03)	0,591	0,01 (0,00)	0,04 (0,07)	0,009*	0,076

Legenda: DP= desvio padrão; SNE= saliva não estimulada; SE= saliva estimulada; p¹ = Comparação SNE e SE entre os Grupo Placebo-RTC3D e Placebo-IMRT nas 2 fases do estudo- Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; p²= Comparação SNE e SE entre o Grupo Bioxtra spray®- RTC3D e Bioxtra spray® nas 2 fases do estudo - IMRT -Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; p³ Comparação entre ambos os grupos e técnicas de RT- Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; *= valor de p estatisticamente significativo; RTC3D=; Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade Modulada do Feixe.

4.8 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA HIPOSSALIVAÇÃO

Fase 1: Todos os pacientes do Grupo Placebo (n=19 pacientes, 100%), apresentaram taxa de fluxo salivar da SNE (< 0,1 ml/min), sendo classificados com hipossalivação intensa, ou seja, Grau 3. Avaliando o Grupo Bioxtra Spray®, também observamos que dos 21 pacientes avaliados, todos apresentaram hipossalivação Grau 3, sendo 21(100%) (Tabela 18).

Fase 2: Observamos que todos os pacientes do Grupo Placebo 17(100%) mantiveram hipossalivação intensa, grau 3. Em relação ao Grupo Bioxtra Spray®, 1 (4,8%) paciente apresentou-se com hipossalivação Grau 2 e 20 (95,5%) dos pacientes apresentaram hipossalivação Grau 3 (Tabela 18).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na Fase 2 entre os grupos e a intensidade de hipossalivação ($p>0,999$) (Tabela 18).

Tabela 18 - Intensidade da Hipossalivação entre os grupos nas 2 fases do estudo.

Fases do Estudo	Intensidade da Hipossalivação	Grupo Placebo		Grupo Bioxtra Spray®		P
		n	%	n	%	
FASE 1	Grau 1	0	(0,0%)	0	(0,0%)	-
	Grau 2	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
	Grau 3	19	(100%)	21	(100%)	
FASE 2	Grau 1	0	(0,0%)	0	(0,0%)	>0,999
	Grau 2	0	(0,0%)	1	(4,8%)	
	Grau 3	17	(100%)	20	(95,2%)	

Legenda: Grau 1= SNE > 0,2 ml/min; Grau 2= SNE 0,1-0,2 ml/min; Grau 3 SNE= <0,1 ml/min; .³= nenhum teste estatístico foi calculado, pois todos os pacientes apresentavam o mesmo grau; p= Teste Exato de Fischer.

4.9 AVALIAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DA UNIVERSIDADE DE WASHINGTON (QQV-UW)

4.9.1 Comparação dos 12 domínios do QQV-UW entre os Grupos em cada Fase

FASE 1: Dos 40 pacientes, 40 (n=19 pacientes do Grupo Placebo e n=21 pacientes do Grupo Bioxtra Spray®) responderam o QQV-UW nesta fase. Analisando cada um dos domínios separadamente, observamos que o valor médio para o domínio paladar foi significativamente inferior no Grupo Bioxtra Spray® ($p= 0,030$), assim como o domínio ansiedade ($p= 0,045$). Interessante observar que tanto para o Grupo placebo quanto para o Grupo Bioxtra Spray®, o domínio saliva foi o que apresentou o pior escore médio, sendo 37,2 e 26,8, respectivamente (Tabela 19).

FASE 2: Nesta fase, 38 pacientes (n=17 no Grupo Placebo e n=21 no Grupo Bioxtra Spray®) responderam o QQV-UW. Observamos que o domínio recreação no Grupo Bioxtra Spray® foi significativamente inferior quando comparado do Grupo Placebo ($p= 0,032$). Além disso, o domínio paladar se manteve significativamente inferior no Grupo Bioxtra Spray® quando comparado ao Placebo ($p=0,010$). Semelhante a Fase 1, o domínio saliva foi

o pior escore médio, sendo 41,6 para o Grupo placebo e 30,0 para o Grupo Bioxtra Spray® (Tabela 19).

Tabela 19 - Média dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos nas 2 fases.

Domínio (QQV-UW)	FASE 1			FASE 2		
	Grupo Placebo Spray®	Grupo Bioxtra	p ¹	Grupo Placebo Spray®	Grupo Bioxtra	p ²
1. Dor	94,7	87,5	0,569	98,5	90,4	0,486
2. Aparência	87,5	80,9	0,349	91,1	80,9	0,068
3. Atividade	91,6	77,3	0,119	96,8	88,0	0,254
4. Recreação	88,8	78,5	0,294	96,8	80,9	0,032*
5. Deglutição	72,6	66,9	0,504	73,0	68,5	0,495
6. Mastigação	72,2	73,8	0,878	80,0	78,5	0,899
7. Fala	94,5	90,5	0,530	97,9	93,7	0,514
8. Ombro	90,7	93,4	0,965	100,0	90,0	0,211
9. Paladar	70,9	47,5	0,030*	73,0	44,4	0,010*
10. Saliva	37,2	26,8	0,486	41,6	30,0	0,370
11. Humor	86,1	81,2	0,460	90,6	84,5	0,596
12. Ansiedade	88,2	76,3	0,045*	93,8	81,7	0,336

Legenda: QQV-UW= Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington; p¹ Comparação dos 12 domínios do QQV-UW entre os grupos na Fase 1- Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; p² Comparação dos 12 domínios do QQV-UW entre os grupos na Fase 2-Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney.

A Tabela 20 apresenta análise comparativa dos escores médios globais do QQV-UW em ambos os grupos nas 2 fases do estudo:

Na Fase 1, o escore médio global para o Grupo Placebo foi 82,5 comparado com 73,1 para o Grupo Bioxtra Spray®. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os Grupos na Fase 1 ($p < 0,05$) (Tabela 20).

Na Fase 2, o escore médio global do Grupo Placebo foi de 85,7 e Grupo Bioxtra Spray® 76,0. Assim como na Fase 1, também foram observadas diferenças significativas após 30 dias de uso de ambos os produtos para ambos os grupos($p < 0,05$) (Tabela 20).

Tabela 20 - Comparação entre os grupos em relação à média global dos 12 domínios do QQV-UW nas 2 Fases do estudo.

GRUPOS	Fase 1			p ¹	Fase 2			p ²
	N	Média (DP)	Mediana		n	Média (DP)	Mediana	
Placebo	19	82,5 (14,0)	84,6	0,014*	17	85,7 (7,8)	86,0	0,018*
Bioxtra Spray®	21	73,1 (13,2)	73,5		21	76,0 (13,5)	77,0	

Legenda: DP= desvio padrão; *= valor de p estatisticamente significativo; p¹ = Comparação em relação a média global dos 12 domínios na Fase 1 - Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; p²= Comparação em relação a média global dos 12 domínios na Fase 2 - Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney.

4.9.1 Comparação entre os índices do QQV-UW e o tipo de Radioterapia em ambos os Grupos

FASE 1: Comparando os domínios do QQV-UW com o tipo de RT entre os grupos, observamos no Grupo Placebo que os pacientes que realizaram a técnica IMRT apresentaram escores significativamente superiores nos domínios: atividade, recreação, ombro, paladar e salivar ($p < 0,05$). Em relação aos escores médios globais neste grupo, não observamos diferenças significativas para ambas às técnicas nos diferentes momentos do estudo. Analisando separadamente o Grupo Bioxtra Spray®, não foram observadas diferenças significativas entre os domínios tão pouco no escore médio global ($p > 0,05$) (Tabela 21).

FASE 2: Nesta fase, em relação aos domínios do QQV-UW, em ambos os grupos (Placebo e Bioxtra Spray®) não foram observadas diferenças significativas. Em relação aos escores médios globais, os pacientes do Grupo Bioxtra Spray® que realizaram a técnica IMRT apresentaram melhor média 80,2 quando comparada aos pacientes que receberam RTC3D com média global de 70,4 ($p = 0,034$) (Tabela 21).

Tabela 21 - Comparação entre o tipo de RT e a média global dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos, nas 2 fases do estudo.

Fase do Estudo	Domínio (QQV-UW)	Grupo Placebo		p ¹	Grupo Bioxtra Spray®		p ²
		RTC3D	IMRT		RTC3D	IMRT	
FASE 1	1. Dor	90,0	96,4	0,444	90,6	85,4	0,792
	2. Aparência	75,0	91,0	0,158	77,7	83,3	0,554
	3. Atividade	68,7	98,2	0,035*	86,1	70,8	0,464
	4. Recreação	56,2	98,2	0,025*	75,0	81,2	0,702
	5. Deglutição	66,7	74,4	0,624	59,4	72,5	0,382
	6.Mastigação	62,5	75,0	0,505	66,6	79,1	0,345
	7.Fala	91,7	95,2	0,798	81,6	97,2	0,069
	8.Ombro	58,2	100,0	0,025*	87,6	97,2	0,305
	9. Paladar	41,5	78,7	0,018*	36,8	55,5	0,219
	10. Saliva	28,2	46,1	0,060*	25,7	27,5	0,862
	11. Humor	75,0	89,2	0,442	90,6	75,0	0,427
	12.Ansiedade	66,7	94,8	0,245	78,0	75,1	0,917
		Escore Médio	70,5	86,8	0,219	70,7	75,0
FASE 2	1. Dor	91,6	100,0	0,432	91,6	89,5	0,662
	2. Aparência	83,3	92,8	0,362	83,3	79,1	0,702
	3. Atividade	87,5	98,2	0,417	88,8	87,5	0,972
	4. Recreação	100,0	96,4	0,817	72,2	87,5	0,247
	5. Deglutição	83,5	71,5	0,600	63,2	72,5	0,345
	6.Mastigação	75,0	80,7	0,800	66,6	87,5	0,111
	7.Fala	100,0	97,6	0,933	92,6	94,5	0,662
	8.Ombro	100,0	100,0	0,995	83,3	94,5	0,427
	9. Paladar	50,0	76,3	0,200	33,1	58,2	0,069
	10. Saliva	33,5	42,8	0,817	22,2	35,9	0,192
	11. Humor	100,0	89,2	0,600	80,5	87,5	0,508
	12.Ansiedade	100,0	92,9	0,700	70,8	88,9	0,115
		Escore Médio	81,5	86,6	0,300	70,4	80,2

Legenda: p¹ = Comparação entre os Grupos Placebo- RTC3D e Placebo-IMRT - Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney; p²= Comparação entre os Grupos Bioxtra Spray®- RTC3D e Bioxtra Spray®- IMRT -Teste não Paramétrico U de Mann-Whitney;*= valor de p estatisticamente significativo; RTC3D=; Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com intensidade Modulada do Feixe.

4.9.2 Análise das questões gerais do QQV-UW entre os grupos em ambas as fases do estudo

Avaliando os resultados das questões gerais do QQV-UW de forma global em ambos os grupos nas 2 fases do estudo, observamos que em nenhum momento do estudo, seja na fase prévia ao uso dos produtos (Placebo/Bioxtra Spray®) ou posteriormente ao uso dos produtos, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as questões gerais e os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 22).

Tabela 22- Avaliação das questões gerais do QQV-UW entre os grupos

Fase do Estudo	Questões Gerais (QQV-UW)	Grupo Placebo	Grupo Bioxtra Spray®	P
FASE 1	1. Nível de QV avaliada pelo paciente em comparação ao mês anterior ao diagnóstico: Muito melhor Um pouco melhor Mais ou menos o mesmo Um pouco pior Muito pior	8 (44,4%) 3 (16,7%) 3 (16,7%) 3 (16,7%) 1 (5,6%)	9 (42,9%) 6 (28,6%) 6 (28,6%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,202
	2. Nível de QV geral avaliada pelo paciente nos últimos 7 dias: Excelente Muito boa Boa Média Ruim Muito Ruim	6 (33,3%) 6 (33,3%) 1 (5,6%) 1 (5,6%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	2 (9,5%) 8 (38,1%) 6 (28,6%) 4 (19,0%) 0 (0,0%) 1 (4,8%)	0,531
	3. Nível de QV relacionada à saúde avaliada pelo paciente nos últimos 7 dias: Excelente Muito boa Boa Média Ruim Muito Ruim	4 (22,2%) 6 (33,3%) 5 (27,8%) 1 (5,6%) 2 (11,1%) 0 (0,0%)	3 (14,3%) 6 (28,6%) 9 (42,9%) 2 (9,5%) 0 (0,0%) 1 (4,8%)	0,615
FASE 2	1. Nível de QV avaliada pelo paciente em comparação ao mês anterior ao diagnóstico: Muito melhor Um pouco melhor Mais ou menos o mesmo Um pouco pior Muito pior	6 (37,5%) 4 (25,0%) 5 (31,3%) 1 (6,3%) 0 (0,0%)	7 (33,3%) 4 (19,0%) 9 (42,9%) 1 (4,8%) 0 (0,0%)	0,875
	2. Nível de QV geral avaliada pelo paciente nos últimos 7 dias: Excelente Muito boa Boa Média Ruim Muito Ruim	6 (37,6%) 5 (31,3%) 5 (31,3%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	4 (19,0%) 4 (19,0%) 7 (33,3%) 6 (28,6%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,098
	3. Nível de QV relacionada à saúde avaliada pelo paciente nos últimos 7 dias: Excelente Muito boa Boa Média Ruim Muito Ruim	9 (56,3%) 3 (18,8%) 4 (25,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	4 (19,0%) 5 (23,8%) 9 (42,9%) 3 (14,3%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,088

Legenda: QQV-UW= Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington; QV= Qualidade de Vida; p= Teste Exato de Fischer.

4.10 ANÁLISE DA ACEITAÇÃO DE AMBOS OS PRODUTOS PELOS PACIENTES

Analisando a aceitação de ambos os produtos após 30 dias do uso, observamos que 18 (94,7%) dos pacientes que fizeram uso do Placebo relataram o produto agradável em relação ao sabor e viscosidade e apenas 1 (5,2%) relatou que o produto era tolerável. Em relação aos pacientes que fizeram uso do Bioextra Spray® (n= 20, 95,2%) dos pacientes relataram que o produto era agradável e 1(4,8%) relatou que o produto era tolerável. Não observamos diferenças estatísticas ao se tratar da aceitação dos pacientes para ambos os produtos ($p > 0,05$) (Tabela 23).

Tabela 23 - Avaliação da aceitação dos produtos pelos pacientes após o uso.

Aceitação de ambos os produtos	<u>Grupo Placebo</u>		<u>Grupo Bioextra Spray®</u>		p
	n	%	n	%	
Agradável	18	(94,7 %)	20	(95,2%)	>0,999
Desagradável	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Tolerável	1	(5,2%)	1	(4,8%)	
Total	19	(100,0%)	21	(100,0%)	

Legenda: p= Comparação entre a aceitação dos produtos em ambos os grupos- Teste qui-quadrado, correção de continuidade.

4.11 EFEITOS ADVERSOS

Em relação aos efeitos adversos, foi possível observar que apenas 1(5,2%) dos pacientes e apenas do Grupo Placebo apresentou um sintoma de ardência em cavidade oral (Tabela 24).

Tabela 24 - Avaliação de efeitos adversos em cavidade oral durante ou após o uso dos produtos

Alterações em cavidade oral	Grupo Placebo (n=19)		Grupo Bioxtra Spray® (n=21)		p
	n	%	n	%	
Ardência	1	(5,2 %)	0	(0,0%)	-
Ferida em boca	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Dor em boca	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Outros	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Total	1	(5,2%)	0	(0,0%)	

Legenda: p= Nenhum teste estatístico foi calculado para efeitos adversos.

5 DISCUSSÃO

Tratando-se do CCP, a região da orofaringe e nasofaringe correspondem cerca de 15% da localização dessas neoplasias malignas ^{4,7}. De modo geral, as frequências em relação à caracterização da amostra corroboram com a literatura, no qual a maioria dos casos do CCP ocorre em homens a partir dos 50 anos de idade, com histórico de tabagismo e/ou etilismo. Além disso, atualmente a presença do vírus HPV no câncer em região de orofaringe vem sendo descrito como uma forte correlação no processo de carcinogênese da doença, principalmente em paciente com idade inferior aos 50 anos ^{5,8,10}.

Para o tratamento destas neoplasias, como observado em nossos pacientes, à associação da RT e QT foi muito empregada, sendo esperada uma terapia multimodal em estágios avançados da doença, sobretudo para CCP localmente avançados e irresssecáveis¹⁴. Nestes casos de associação terapêutica, observamos a cisplatina com frequência nos regimes de quimioterapia. Segundo a literatura, diversos agentes quimioterápicos podem ser combinados com radiação, mas as platinas são agentes sensibilizantes potentes da radiação, sendo os mais empregados e estudados em CCP ⁷⁵.

A xerostomia é uma das complicações orais mais frequentes que acometem os pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço ⁴³⁻⁴⁵. A literatura demonstra que ao serem incluídas no campo de radiação, danos irreversíveis ocorrem em 63-93% das glândulas salivares dos pacientes ⁷⁶. Alguns autores acreditam que a prevalência de xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço corresponde em cerca de 80% durante todo o tratamento e após o término do tratamento pode variar de 70,9%-90,9%, sendo também definida como uma complicação tardia do tratamento de RT ⁵².

Sabe-se que os danos nas glândulas salivares e sua intensidade são diretamente correlacionados à dose média de RT nas glândulas salivares em seus volumes. Sobretudo nas glândulas parótidas, em nosso estudo, observamos uma dose média no volume total das glândulas de 39,74 Gy no Grupo Placebo e uma média de 44,20 Gy no Grupo Bioxtra Spray[®]. Pela literatura, uma dose média de ≤ 26 Gy é o limiar para preservar a função das glândulas parótidas ^{42,77-79}. Estudos demonstraram que na primeira semana de radiação, já ocorre uma diminuição mínima da taxa de fluxo salivar com apenas 10-15 Gy e a função da

glândula continua a diminuir gradualmente com doses de 20-40 Gy, com intensa redução, com dose > 40 Gy⁸⁰.

Nenhum dos pacientes incluídos em nosso estudo apresentou delineamento das glândulas submandibulares durante o planejamento do tratamento, tal fato pode explicar o motivo de intensa xerostomia e hipossalivação observada em ambos os grupos antes mesmo do uso dos produtos. Segundo alguns autores, dentre as recomendações dos limites dose-volume em relação às glândulas salivares, poupar pelo menos uma glândula submandibular poderia reduzir o risco de xerostomia intensa, principalmente sabendo da sua fisiologia, uma glândula rica em mucina responsável pela lubrificação. Porém, controlar doenças residuais e recidivas locais é o maior problema ao pensar em poupar essas glândulas⁸⁰⁻⁸¹. Sendo assim, alguns autores começaram a investigar a função das glândulas submandibulares através de cintilografia das glândulas salivares de pacientes com CCP tratados com IMRT. Os autores observaram que a função da glândula submandibular diminui após radioterapia com nadir aos 12 meses, obtendo uma melhora contínua após 24 meses da RT. A dose de tolerância para as glândulas submandibulares foi de 36-42 Gy⁸².

Seikaly et al.⁸³, hipotetizaram a idéia de que se uma glândula submandibular fosse transferida cirurgicamente para fora do campo de radiação (contralateral ao tumor para o espaço submental) antes do início da RT, a função da glândula poderia ser preservada e a xerostomia evitada. Sendo assim, os autores realizaram um estudo clínico, com um total de 15 pacientes com CCP, no qual pacientes com câncer em cavidade oral, nasofaringe com linfonodos bilaterais positivos, foram excluídos. Os pacientes incluídos foram submetidos ao procedimento cirúrgico, baseado na transposição da glândula submandibular para o ventre anterior do músculo digástrico. Os pacientes não apresentaram complicações cirúrgicas e mantiveram-se sem queixa de xerostomia. Jha et al.⁸⁴ avaliaram 43 pacientes submetidos à transposição da glândula submandibular com seguimento médio de 14 meses. Os autores observaram que 81% desses pacientes não relataram xerostomia e apenas 11,9% referiram xerostomia moderada a grave.

Atualmente, devido à necessidade de promover conforto aos pacientes com xerostomia e/ou hipossalivação após o término do tratamento oncológico, diversos manejos estão disponíveis visando promover além do conforto, uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, tais como uso de estabilizador bucal durante a radioterapia, laserterapia para as glândulas salivares, acupuntura e o uso de sialogogos sistêmicos⁸⁵⁻⁸⁹.

Dentre as formas de manejo da xerostomia, os substitutos salivares e suas diversas formulações disponíveis são amplamente discutidas entre os autores^{66,68-71}. No passado, os substitutos salivares eram baseados em carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, sais minerais e água. Além de oferecer uma lubrificação limitada, não promoviam proteção da cavidade oral, como as outras funções que a saliva desempenha. Sendo assim, diversos substitutos foram surgindo com o passar dos anos com formulações complexas e marcas distintas, simulando sistema da peroxidase salivar através de componentes encontrados na saliva humana⁶³⁻⁶⁷.

Entretanto, de acordo com a literatura levantada, poucos estudos utilizaram o sistema da Bioxtra®, o qual se diferencia dos outros sistemas de substitutos salivares disponíveis por apresentar em sua composição peptídeos e imunoglobulinas normalmente encontradas na saliva^{70-71,91-92} e dentre esses estudos apenas um estudo utilizou o Bioxtra Spray®⁷¹. Neste contexto, o nosso trabalho é o primeiro randomizado, duplo cego e placebo controlado que avaliou a eficácia de apenas o Bioxtra Spray® devido a sua praticidade de uso, na intensidade de xerostomia, taxa de fluxo salivar e na qualidade de vida dos pacientes após RT em região de cabeça e pescoço.

Durante o período do presente estudo, um total de 40 pacientes, alocados nos Grupos Placebo (n=19) e Bioxtra Spray® (n=21) fizeram uso de ambos os produtos em um período de 30 dias consecutivos. Em relação ao período de utilização dos substitutos salivares não é algo estabelecido na literatura. No estudo de Shahdad et al.⁷⁰, os autores avaliaram a eficácia do sistema de substitutos salivares (creme dental, enxaguatório bucal e gel hidratante) da Bioténe comparado com o sistema Bioxtra® após a RT, onde os pacientes utilizaram os produtos por duas semanas consecutivas. Dirix et al.⁹⁰ com objetivo de avaliar o sistema de substitutos salivares da Bioxtra® (creme dental, enxaguatório bucal e gel hidratante) utilizaram os produtos para pacientes com xerostomia após a RT durante 28 dias de uso. Comparados com Bakhshi et al.⁷¹, onde os autores avaliaram a eficácia do Bioxtra Spray® e enxaguatório bucal durante 28 dias de uso. Diante disso, o tempo ideal do uso dos produtos não é definido pela literatura.

Estudos prévios demonstraram que a xerostomia após a RT exarceba diversos problemas físicos, tais como dificuldade na mastigação, deglutição, alteração do paladar e perda do apetite, além de estar relacionada com a privação do sono dos pacientes com frequente despertar noturno levando a fadiga e insônia⁹¹. Tal fato foi observado em nosso

estudo, no qual antes do uso de ambos os produtos (Placebo/Bioxtra Spray®), a maioria dos pacientes em ambos os grupos (47,4 % do Grupo Placebo e 52,4% do Grupo Bioxtra Spray®) já referiam Grau 2 de xerostomia, ou seja, a sensação boca seca com necessidade de frequente ingestão de líquidos para se alimentarem. Além disso, (47,4% pacientes do Grupo Placebo e 47,6% do Grupo Bioxtra Spray®) referiram xerostomia Grau 3, boca seca impactando na fala, sono e alimentação.

Dirix et al.⁹⁰, avaliaram a efetividade clínica do creme dental, enxaguatório bucal e gel hidratante da Bioxtra® em 34 pacientes com xerostomia radio-induzida após 6 meses do término da RT, antes e após quatro semanas de uso dos produtos. Os autores observaram que os produtos Bioxtra® diminuíram significativamente os sintomas de xerostomia. A média da escala visual analógica no início do tratamento foi de 59,8 e depois do tratamento, diminuiu para 36,4 ($p < 0,001$). Com esses resultados, os autores sugeriram que o uso dos sistemas de substitutos salivares Bioxtra® poderiam ser efetivos.

Em um estudo realizado por Gookizadeh et al.⁹², os autores avaliaram a eficácia do Bioxtra® na formulação gel no alívio da xerostomia, contagem de *Lactobacillus C.albicans*. Neste estudo, 58 pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço, com pelo menos 2 meses após término da RT e que apresentavam queixa de xerostomia foram orientados a usar o gel por 2 semanas, 3 vezes ao dia. Antes e após o tratamento, as contagens de *Candida albicans* e de *Lactobacillus* foram medidas e documentadas em laboratório e a xerostomia foi avaliada através de questionários específicos. Os autores verificaram que a contagem de *C.albicans* e *Lactobacillus* diminuiu significativamente após o uso do gel. Em relação à xerostomia quando comparada antes do uso do produto, a xerostomia durante o dia e a noite foi significativamente menor após o uso do gel.

Porém, na alimentação e frequência de ingestão de líquidos durante a refeição não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,001$).

Em nosso estudo, apesar de não utilizarmos essas formulações de sistemas de substitutos salivares que se diferem apenas pelo modo de aplicação, não observamos diferenças significativas em relação à intensidade de xerostomia após 30 dias de uso, aplicados 3 vezes ao dia para o Grupo Bioxtra Spray® ($p > 0,005$). Logo, estudos que realizam análise de colonização de bactérias antes e após o uso desses novos sistemas de substitutos salivares, são extremamente recomendados para avaliação da real eficácia dos produtos na microbiota oral. Entretanto, um dos grandes desafios dos estudos com microbiota oral

em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço é o baixo fluxo salivar impossibilitando a realização dos testes bioquímicos.

Bakhshi et al.⁷¹ foram os únicos que compararam a eficácia do Bioxtra spray® e o enxaguatório bucal no alívio da xerostomia em pacientes irradiados com pelo menos 6 meses após o término do tratamento. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas no alívio dos sintomas bem como no julgamento dos regimes entre os grupos. Similarmente em nosso estudo, não observamos diferenças significativas entre os grupos no alívio dos sintomas. Estudos utilizando a medicação por um período maior são necessários para investigação da melhora da xerostomia em longo prazo.

As características organolépticas do produto, tais como sabor e viscosidade apresentaram uma boa aceitação pelos pacientes. Shahdad et al.⁷⁰ também demonstraram uma aceitação pelos pacientes em relação ao sabor dos produtos do Bioxtra® quando comparados ao sistema de substitutos salivares da Bioténe.

Segundo a literatura, nenhum dos estudos sobre a eficácia do sistema de substitutos salivares Bioxtra® ou semelhantes, avaliaram a taxa de fluxo salivar através da sialometria da SNE e SE^{70-71,91-92}. De fato, não se esperam de um substituto salivar melhoras na taxa de fluxo salivar após os danos da RT, devido à natureza das suas propriedades serem apenas em relação à lubrificação e proteção dos tecidos moles e duros da cavidade oral. Contudo, neste estudo, a hipossalivação foi avaliada em 2 fases: Fase 1 (antes do uso dos produtos); Fase 2 (30 dias após o uso dos produtos). Concordando com a literatura, todos os pacientes em ambos os Grupos apresentaram redução significativa tanto na SNE quanto na SE após a RT. No entanto, ao compararmos os Grupos, os pacientes que fizeram uso do Bioxtra Spray®, curiosamente apresentaram diferença significativamente maior em relação ao Grupo Placebo 30 dias após o uso do produto tanto para SNE quanto para a SE. Apesar disto, vale ressaltar que a melhora nos índices da SNE e SE após o uso do Bioxtra Spray® não teve repercussão na clínica dos pacientes, pois ainda mantiveram índices classificados de hipossalivação intensa.

Esta ocorrência pode ser esclarecida através da literatura, onde autores acreditam que alguma recuperação da função das glândulas salivares pode ocorrer com o tempo, principalmente nos casos onde a técnica de IMRT é realizada. Conforme a técnica IMRT se estabelecia na prática médica, estudos investigando a recuperação das glândulas salivares após a RT foram sendo realizados. Hey et al.⁹³, com o objetivo de avaliarem o potencial de

recuperação das glândulas parótidas após RTC3D ou IMRT, avaliaram 117 pacientes com CCP, tratados com RT curativa. A taxa de fluxo salivar foi avaliada antes, durante e 1-6-12-24 e 36 meses após o término da RT. Os pacientes foram agrupados de acordo com a dose média de RT nas glândulas parótidas: Grupo 1 < 26 Gy (n=36), Grupo 2 26-40 Gy (n= 45), Grupo 3 > 40 Gy (n=36). Foi observado que os pacientes que realizaram IMRT, obtiveram dose média de RT em glândulas parótidas menor: 21,7 Gy quando comparada à RTC3D 34,4 Gy ($p<0,001$). Em relação à taxa de fluxo salivar, a recuperação da função das glândulas parótidas em 24 meses após o término da RT no Grupo 1 foi de 66% e em 36 meses 74%, já para Grupo 2 de 56% e 49%, no Grupo 3 de 31% e 24%, respectivamente.

A técnica IMRT corresponde a um refinamento da RTC3D, com melhor distribuição das doses. Esta modalidade apresenta diversos feixes, onde sua intensidade é otimizada através de softwares, os quais se esforçam para distribuir altas doses de RT na região tumoral, poupando os órgãos sadios adjacentes ao tumor. Quando comparada à RTC3D, a técnica IMRT além de uma melhor homogeneidade e conformidade na distribuição das doses, proporciona um escalonamento de doses e a possibilidade de doses de reforço simultâneas⁹⁴. Sendo assim, a principal diferença entre a técnica do IMRT em relação a RTC3D é o seu planejamento inverso, onde a dose do tumor é especificada através de um algoritmo de cálculo dos softwares que realizam o controle das doses mínimas e as doses máximas ou limites aceitáveis para os órgãos considerados de risco (constraints)⁹⁵.

Com uso dessas técnicas de RT mais precisas, foi possível verificar em nosso estudo a distribuição de dose de radiação em 25%,50%,75% e 100% do volume das glândulas parótidas de ambos os grupos e correlacionar com a técnica de RT. Corroborando com a literatura, observamos que os pacientes desta pesquisa submetidos à técnica IMRT em ambos os grupos receberam doses médias em todos os volumes das glândulas parótidas significativamente inferiores quando comparados aos pacientes submetidos à RTC3D. No presente estudo, apesar de todo o esforço em otimizar a dose de irradiação nas glândulas parótidas, a maioria dos pacientes que realizaram IMRT já referiam xerostomia grau 2 e/ou 3, na Fase 1. E, não houve diferença estatística após o uso do Bioxtra spray®. Além disso, também não encontramos diferenças ao compararmos os resultados de xerostomia nos pacientes que realizaram IMRT com os pacientes que realizaram RTC3D. Esses dados enfatizam mais uma vez, a importância das glândulas submandibulares no papel da xerostomia.

Ao se tratar da qualidade de vida dos pacientes, a literatura aponta a importância da utilização de questionários específicos que possam avaliar funções vitais, emocionais, estéticas e aspectos interpessoais entre os pacientes ⁶⁰. Estes questionários são fundamentais para um melhor planejamento e estratégias terapêuticas ⁶². O questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (QQV-UW) é um questionário específico desenhado para pacientes com câncer em região de cabeça e pescoço e um instrumento muito utilizado na literatura para estes pacientes ⁶¹.

Embora a literatura disponibilize diversas pesquisas nesta área, poucos estudos exploram simultaneamente a xerostomia ou a hipossalivação na qualidade de vida dos pacientes durante ou após o tratamento oncológico. Em nosso estudo, todos os pacientes responderam o QQQV-UW durante as 2 fases do estudo. Em relação à qualidade de vida de uma forma global entre os grupos, os resultados apontam em ambas as fases do estudo, uma média superior para o Grupo Placebo sendo de 82,5 na Fase 1 e 85,7 na Fase 2, comparado com o Grupo Bioextra Spray[®] com média de 73,1 e 76,0 respectivamente, com diferenças estatísticas observadas nas 2 fases do estudo ($p < 0,05$). Portanto, nossos resultados diferem dos achados de Dirix et al. ⁹¹, que observaram uma melhora na pontuação média de qualidade de vida de 59,4 antes do tratamento com Bioextra gel hidratante e após 28 dias de uso do produto, a média de qualidade de vida aumentou para 70,5.

Analisando os domínios do QQQV-UW separadamente observamos que na Fase 1 do estudo o domínio saliva foi o que apresentou pior escore relatado pelos pacientes, sendo de 37,2 para o Grupo Placebo e 26,8 para o Grupo Bioextra Spray[®] com importante impacto na qualidade de vida. Na Fase 2, ainda em relação ao domínio saliva foi possível observarmos uma melhora em ambos os escores sendo, 41,6 para o Grupo Placebo e 30,0 para o Grupo Bioextra Spray[®]. Porém, nenhuma diferença estatística foi observada ($p > 0,05$).

Em relação aos demais domínios não foram observados nenhuma diferença significativa após o uso do Bioextra Spray[®]. Nossos achados, difere de Shahdad et al. ⁷⁰, os quais observaram que o sistema de substitutos salivares da Bioextra[®] alcançou índices significativamente melhores para xerostomia e melhorias na fala e mastigação quando comparados com a linha Biotène[®] ($p < 0,05$). O uso de questionários diferentes comparados com nosso estudo, os diferentes métodos de avaliação das disfunções das glândulas

salivares, pode explicar o porquê nenhuma associação direta da xerostomia com a qualidade de vida foi observada nos estudos mencionados.

Visando correlacionar o tipo de RT e o impacto na qualidade de vida, Lin et al.⁹⁶, observaram as vantagens do IMRT na qualidade de vida dos pacientes, os autores demonstraram que os escores da qualidade de vida, melhoraram significativamente ($p < 0,05$) após o primeiro ano do término da RT. Sendo assim, os autores sugeriram que o uso do IMRT através da modulação dos feixes, pode poupar as glândulas salivares, impactando positivamente na função salivar e conseqüentemente na QV dos pacientes irradiados. Em nosso estudo, observamos que os pacientes que realizaram a técnica IMRT em ambos os Grupos, apesar de apresentarem um melhor escore médio comparado com a RTC3D, ainda assim, o domínio saliva foi o que apresentou pior escore entre os pacientes, enfatizando o seu impacto na QV.

Chen et al.⁹⁷ avaliaram 50 pacientes após 5 anos do tratamento de CCP e que foram tratados com técnica IMRT, eles observaram através do QQV-UW que os escores mais baixos do questionário em 5 anos foram os domínios saliva e humor, com média de 72,8 e 79,0 respectivamente. Além disso, em relação à deglutição e mastigação, os escores foram de 87,4 e 89,0, respectivamente. Em nosso estudo, concordando com Chen et al.⁹⁷, observamos que a saliva, a mastigação e deglutição apresentaram os piores escores no QQV-UW. Por outro lado, observamos que em nosso trabalho, os escores destes domínios foram inferiores quando comparados ao estudo de Chen et al.⁹⁷. Esta ocorrência pode ser explicada pelo fato de que dos pacientes desta pesquisa terem sido incluídos em uma média de 6 a 8 meses após o término da RT. Logo, não conseguimos observar o potencial de recuperação, em nosso caso, das glândulas parótidas ao longo do tempo através dos domínios específicos do QQV-UW.

Baseado em nossos achados, reforçamos que o Bioextra Spray® não apresenta propriedades para estimular a taxa de fluxo salivar. Além disso, mesmo indicado para auxiliar a lubrificação oral, não observamos diferenças significativas após o uso em relação à intensidade de xerostomia e na qualidade de vida dos pacientes. Em relação ao seu papel na proteção dos tecidos orais, estudos mais esclarecedores sobre sua ação na microbiota oral são necessários para que possamos oferecer melhor conforto, proteção e qualidade de vida aos pacientes.

Ressaltamos também, que o manejo da xerostomia não deve se basear em uma única modalidade terapêutica, sendo a associação das terapias disponíveis através da literatura sempre indicada na tentativa de amenizar o quadro do paciente.

6 CONCLUSÕES

- Nesta série, o uso do Bioextra Spray® para pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço através da técnica RTC3D ou IMRT, não reduziu a intensidade da xerostomia dos pacientes.
- Os pacientes que fizeram uso do Bioextra Spray® apresentaram melhores taxas de fluxo salivar SNE e SE após 30 dias de uso do produto. Vale ressaltar, que estes resultados não tiveram impacto na clínica dos pacientes, pois ainda mantiveram índices classificados de hipossalivação intensa.
- A qualidade de vida dos pacientes após o uso do Bioextra Spray® não foram estatisticamente significativas, tanto de forma geral quanto em cada um dos 12 domínios do QQV-UW.
- A técnica IMRT apresentou melhores escores em todos os domínios do QQV-UW quando comparados aos pacientes que realizaram RTC3D. Apesar disso, o domínio saliva foi o que apresentou o pior escore entre os pacientes, enfatizando o seu impacto na QV.

7 REFERÊNCIAS

- 1 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: continuous update project expert report 2018. Disponível em: <https://bit.ly/3nmw5Bv>. [2020 jan 12]
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- 3 Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa/2020 Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
- 4 Kowalski LP. Head and neck cancer. *BMC Proc.* 2013;7 Suppl 2(Suppl 2):K12.
- 5 Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(3):425-34.
- 6 Galvão De Podestá OP, Peres SV, Salaroli LB, Cattafesta M, De Podestá JRV, von Zeidler SLV, et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220067.
- 7 Chow L. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(1):60-72.
- 8 Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(1):24–35.

- 9 Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, Würdemann N, Knuth J, Reder H, et al. HPV - a different view on head and neck cancer. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(S 01):S48-S113.
- 10 Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol*. 2015;51(8):727-30.
- 11 Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(4):381-95.
- 12 Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394(10192):64-80.
- 13 Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7):40.
- 14 Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):386-96.
- 15 Amanam I, Gupta R, Mita A, Scher K, Massarelli E. Perspectives in head and neck medical oncology. *Cancer Treat Res*. 2018;174:163-85.
- 16 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
- 17 Epstein JB, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer patients. In: Maghami E, Ho AS, editors. *Multidisciplinary care of the head and neck cancer patient*. New York: Springer; 2018. p.43–57.

- 18 Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:1-13.
- 19 De Paula F, Teshima THN, Hsieh R, Souza MM, Nico MMS, Lourenco SV. Overview of human salivary glands: highlights of morphology and developing processes. *Anatomical Record.* 2017;300(7):1180-8.
- 20 Miletich I. Introduction to salivary glands: structure, function and embryonic development. *Front Oral Biol.* 2010;14:1-20.
- 21 Pedersen AML, Sorensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and diseases. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730-46.
- 22 Humphries SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9.
- 23 Maruyama C, Monroe M, Hunt J, Buchmann L, Baker O. Comparing human and mouse salivary glands: a practice guide for salivary researchers. *Oral Dis.* 2019;25(2):403-15.
- 24 Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2013;4(1):267-76.
- 25 Smith PM. Mechanisms of salivary secretion. In: Edgar M, Dawes C, O'Mullane D, editors. *Saliva and oral health.* 4th ed. London: Stephen Hancocks Ltd.; 2012. p.135-50.
- 26 Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* 2007;34(10):711-23.
- 27 Turner RJ, Sugiya H. Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Dis.* 2002;8(1):3-11.

- 28 Palk L, Sneyd J, Shuttleworth, TJ Yule, DI, Crampin EJ. A dynamic model of saliva secretion. *J Theor Biol.* 2010;266(4):625–40.
- 29 Rudney JD, Ji Z, Larson CJ. The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed. *Arch Oral Biol.* 1995;40(6):507-12.
- 30 Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dentistry.* 2005;33(3):223-33.
- 31 Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J.* 2000;50(3):140-61.
- 32 Whelton H. Introduction: the anatomy and physiology of salivary glands. In: Edgar M, Dawes C, O’Mullane D, editors. *Saliva and oral health.* 4th ed. London: Stephen Hancocks Ltd.; 2012. p.135-50.
- 33 Porter SR, Scully C, Hegarty AM. A update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(1):28-46.
- 34 Villa AC, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;11(1):45-51.
- 35 Turner MD. Hyposalivation and xerostomia etiology, complications, and medical management. *Den Dent Clin North Am.* 2016;60(2):435-43.
- 36 Han PP, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res.* 2015;59(1):6-19.
- 37 Ship JA, Stanley RP, Bruce JB. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:535-43.

- 38 Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: culprits, complications, and management. *Drugs Aging*. 2018;35(10):877-85.
- 39 Tanasiewicz M, Hildebrandt, T, Obersztyn I. Xerostomia of various etiologies: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(2):199-206.
- 40 Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Pedersen AM, Proctor G, Narayana N, 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.
- 41 Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ, Edgar WM, Epstein JB, Fox PC, et al. Saliva: its role in health and disease. *Int Dent J*. 1992;42:291-304.
- 42 Eisbruch A, Rhodus N, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):226-34.
- 43 Chambers, MS, Garden AS, Kies MS, Martin, JW. Radiation-induced Xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck*. 2004;26(9):796–807.
- 44 Dirix P, Nuyts S, van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2006;107(11):2525-34.
- 45 Jensen BS, Pedersen AML, Reibel J, Birgitte N. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):207-25.
- 46 Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: a consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer*. 1992;28(3):457-62.

- 47 Funegard U, Franzen L, Ericson T, Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30(2):230-3.
- 48 Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol.* 2011;84(1001):393-402.
- 49 Sadri D, Abdollahi A, Tehrani Z, Ghanbari S. Effect of Head and Neck Radiotherapy on Saliva Biochemical Indicators. *Int J Oral Maxillofacial Pathol.* 2011;2(4):11-5.
- 50 Almståhl A, Finizia C, Carlén A, Fagerberg-Mohlin B, Alstad T. Mucosal microflora in head and neck cancer patients. *Int J Dent Hyg.* 2018;16(4):459-66.
- 51 Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35S-40S.
- 52 Münter MW, Hoffner S, Hof H, Herfarth KK, Haberkorn U, Rudat V, et al. Changes 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 J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):651-9
- 53 Chen WC, Lai CH, Lee TF, Hung CH, Liu KC, Tsai MF, et al. Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncol.* 2013;49(1):42-8.
- 54 Lee SW, Kang KW, Wu HG. Prospective investigation and literature review of tolerance dose on salivary glands using quantitative salivary gland scintigraphy in the intensity-modulated radiotherapy era. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1746-E55.

- 55 World Health Organization WHOQoL Study Protocol. 1993. WHO (MNH7PSF/93.9).
- 56 Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
- 57 Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32.
- 58 Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186-91.
- 59 Hassan SJ, Weymuller EA Jr. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1993;15(4):485-96.
- 60 Vartanian JG, Carvalho A, Furia C, Castro Junior G, Rocha-Muniz CN, Longo SIM, et al. Questionários para a avaliação de qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço validados no Brasil. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36(2):108-15.
- 61 Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2006;28(12):1115-21.
- 62 Nelke KH, Pawlak W, Gerber H, Leszczyszyn J. Head and neck cancer patients' quality of life. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(6):1019-27.
- 63 Vissink A, s-Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A, Petersen JK, Visch LL, et al. A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC-containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg*. 1983;12(4):232-8.

- 64 Epstein JB, Stevenson-Moore P. A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dentist*. 1992;12(1):21-3.
- 65 Kirstilä V, Lenander-Lumikari M, Söderling ET. Effects of oral hygiene products containing lactoperoxidase, lysozyme, and lactoferrin on the composition of whole saliva and on subjective oral symptoms in patients with xerostomia. *Acta Odontol Scand*. 1997;54:391-7.
- 66 Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2000;14(3):197-203.
- 67 Tenovuo J. Antimicrobial agents in saliva--protection for the whole body. *J Dent Res*. 2002;81(12):807-9.
- 68 Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Hummel T. Taste function in xerostomia before and after treatment with a saliva substitute containing carboxymethylcellulose. *J Otolaryngol*. 2005;34(2):116-120.
- 69 Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):203-8.
- 70 Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM. A double-blind, crossover study of Biotène Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(4):319-26.
- 71 Bakhshi M, Manifar S, Azizi N, Shabestari SB, Mardi AH, Shirinbak I, et al. Efficacy of bioextra spray and mouthwash in patients with radiation-induced xerostomia: a randomized clinical trial. *Int J Exp Dental Sci*. 2014;3(1):19-23.

- 72 Fossaluzza V, Diniz JB, Pereira Bde B, Miguel EC, Pereira CA. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):511-8.
- 73 Manual de submissão dos dados de qualidade referente aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos- produtos biológicos; 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. [2020 jan 12]
- 74 Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário nacional da farmacopeia brasileira. 2ª ed. Brasília: Anvisa; 2012. 224 p.
- 75 Amanam I, Gupta R, Mita A, Scher K, Massarelli E. Perspectives in head and neck medical oncology. *Cancer Treat Res*. 2018;174:163-85.
- 76 Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017;66(1):64-74.
- 77 Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):907-16.
- 78 Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, et al. Dose–volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1055-69.
- 79 Ortholan C, Chamorey E, Benezery K, Thariat J, Dassonville O, Poissonnet G, et al. Modeling of salivary production recovery after radiotherapy using mixed models: determination of optimal dose constraint for IMRT planning and construction of convenient tools to predict salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):178-86.

- 80 Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S58-63.
- 81 Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular gland-sparing intensity-modulated radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(5):514-6.
- 82 Murthy V, Lewis S, Kannan S, Khadanga CR, Rangarajan V, Joshi K, et al. Submandibular function recovery after IMRT in head and neck cancer: A prospective dose modelling study. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):38-43.
- 83 Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope.* 2001;111(2):347-52.
- 84 Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Liu R, McGaw T, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol.* 2003;66(3):283-9.
- 85 Holmes S. Xerostomia: aetiology and management in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1998;6(4):348-355.
- 86 Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hyposalivation and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med.* 1991;151(6):1149-52.
- 87 Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, White R, Schulsinger A, Hodson DI, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol.* 2006;4(5):252-8.

- 88 Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP, Pellizzon AC, Carvalho AL, Boccaletti KW, et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):253-6.
- 89 Verrone JR, Alves FA, Prado JD, Marcicano Ad, de Assis Pellizzon AC, et al. Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(5):573-8.
- 90 Holmes S. Xerostomia: aetiology and management in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1998;6(4):348-355.
- 91 Dirix P, Nuyts S, Vander Pourten V, Delaere P, Van den Bogaert W. Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia. *Support Care Cancer.* 2007;15(12):1429-36.
- 92 Gookizadeh A, Emami H, Najafizadeh N, Roayaei M. Clinical evaluation of BIOXTRA in relieving signs and symptoms of dry mouth after head and neck radiotherapy of cancer patients at Seyed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2012;1:72.
- 93 Hey J, Setz J, Gerlach R, Janich M, Hildebrandt G, Vordermark D, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region-36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol.* 2011;6:125.
- 94 Coselmon MM, Moran JM, Radawski JD, Fraass BA. Improving IMRT delivery efficiency using intensity limits during inverse planning. *Med Phys.* 2005;32(5):1234-45.
- 95 Eisbruch A. Radiotherapy: IMRT reduces xerostomia and potentially improves QoL. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(10):567-8.

- 96 Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):61-70.
- 97 Chen AM, Daly ME, Farwell DG, Vazquez E, Courquin J, Lau DH, Purdy JA. Quality of life among long-term survivors of head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(2):129-33.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 04/09/2018, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 07/08/2018, **aprovaram** a realização do projeto nº. 2543/18 intitulado: "Estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado do substituto salivar com sistema enzimático para xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço."

Pesquisador Responsável: Graziella Chagas Jaguar
Aluna: Leticia Pacheco Porangaba (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 06 de setembro de 2018.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

I-DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: [] M F []
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....Nº.....
APTO:.....BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:..... TEL: DDD(.....)-.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: [] M F []
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....Nº.....
APTO:.....BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:..... TEL: DDD(.....)-.....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado do substituto salivar com sistema enzimático para xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço”.**

2. PESQUISADORA RESPONSÁVEL: **Graziella Chagas Jaguar**

PESQUISADORA ASSISTENTE: **Letícia Pacheco Porangaba**

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: **24 meses**

III - INFORMAÇÕES AO PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado do substituto salivar com sistema

enzimático para xerostomia em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço” Este é um projeto de pesquisa do Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center e está sob responsabilidade da Dra. Graziella Chagas Jaguar, titular do departamento.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

O objetivo do estudo é avaliar o benefício de um substituto salivar com sistema enzimático (saliva artificial), em pacientes com queixa de boca seca (xerostomia) após tratamento de radioterapia em região de cabeça.

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA

A xerostomia ou boca seca é a complicação mais comum do tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, sendo considerada a principal causa da diminuição da qualidade de vida dos pacientes após a radioterapia. O impacto dessa condição influencia negativamente na qualidade de vida dos mesmos, sendo assim, a justificativa deste estudo é contribuir com desenvolvimento de novos métodos eficazes para o alívio da xerostomia causada pela radioterapia e conseqüentemente à melhora na qualidade de vida dos pacientes.

VI – DESENHO DA PESQUISA

Para participar desta pesquisa, os pacientes devem ter tido diagnóstico de câncer de boca, orofaringe ou nasofaringe, realizado radioterapia e/ou com quimioterapia e apresentem queixa de secura em boca após um período entre 6 a 12 meses do tratamento. Por outro lado, haverá um grupo de participantes na pesquisa, sem diagnóstico ter tido de câncer em região de cabeça e pescoço e recebido tratamento radioterápico e sem queixa de xerostomia.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Após concordância com o termo de consentimento e se o sr(a) recebeu tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço e apresente queixa de xerostomia, será entregue ao sr(a) 2 frascos de medicação onde, por se tratar de um estudo duplo-cego, terá no rótulo apenas as letras A ou B. Isso significa que o sr(a) poderá utilizar o substituto salivar com sistema enzimático (medicação tópica que poderá oferecer maior conforto e diminuição do sintoma de boca seca) ou uma medicação com as mesmas características (cor, sabor e consistência), porém não terá efeitos positivos e nem negativos (placebo).

Estas medicações devem ser borrifadas em boca, três vezes ao dia, divididos em três momentos (duas borrifadas de manhã, duas borrifadas à tarde e duas borrifadas à noite). Caso o sr(a) não seja um paciente irradiado, não fará uso do produto. Com o intuito de avaliar as enzimas (proteínas) presentes em sua saliva, o sr(a) será convidado a realizar um exame chamado sialometria, que consiste em um método simples não invasivo de coleta da sua saliva. Antes do exame, o sr(a) será orientado a remover qualquer tipo de prótese oral e a engolir a primeira saliva. Em seguida, será iniciada a coleta da saliva acumulada em sua boca em tubos descartáveis durante 10 minutos, ou seja, o sr(a) irá cuspir toda a saliva acumulada em sua boca dentro do tubo durante 10 minutos. Exclusivamente para o sr (a) que foi irradiado em região de cabeça e pescoço (realizou radioterapia) também será convidado a responder um Questionário de Qualidade de Vida com perguntas subjetivas sobre o benefício do tratamento na sua qualidade de vida, o sr(a) levará 10 minutos para responder ao questionário. Também será questionado com perguntas subjetivas sobre o nível de sua secura em boca. Todos estes procedimentos serão aplicados em duas fases do estudo: antes do início do produto e após quatro semanas de uso da medicação (término) para o sr(a) que fará uso do produto. Para o sr(a) que não usar o produto será realizado apenas uma coleta de saliva em um único momento da pesquisa. Caso não se sinta confortável ou constrangido para responder alguma questão ou realizar algum teste, sinta-se à vontade para recusar. Estas avaliações e coletas de saliva serão realizadas no Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center e conduzidas pela pesquisadora deste Serviço. A análise salivar (a avaliação da saliva coletada dentro do A.C.Camargo Cancer Center) será realizada no Departamento de Biomateriais e Biologia Oral da Faculdade de Odontologia de São Paulo (FOUSP). Ressaltamos que tanto a avaliação clínica quanto os demais procedimentos, serão realizados em dias em que o sr(a) estiver programado para vir ao hospital.

Rúbrica do pesquisador responsável:
pesquisador
responsável:

Rúbrica do participante
participante:

VIII-DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

O produto apresenta segurança e não é esperado nenhum risco e/ou desconforto ao sr(a), além de uma possível reação alérgica aos compostos da solução (risco mínimo). Entretanto, se o sr(a) apresentar algum sintoma alérgico, o sr(a) será orientado a interromper o uso do produto imediatamente e será amparado pelos pesquisadores. Os métodos de coleta de saliva que serão utilizados neste estudo foram previamente empregados em outros. Ressaltamos que não há risco de grande porte relacionado à metodologia deste projeto. De qualquer forma, estamos à disposição para qualquer eventualidade.

*Se o sr(a) apresentar algum sintoma, interrompa imediatamente o uso e entre em contato com os pesquisadores por meio do telefone abaixo para receber instruções:

Pesquisador Responsável: Dra. Graziella Chagas Jaguar.

Pesquisadora assistente: Letícia Pacheco Porangaba

Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo.

Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramal 5129

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

O Sr. (a) poderá ter benefício imediato com a participação no estudo. No entanto, o estudo ajudará a obter informações e conhecimentos futuros que auxiliarão em um entendimento mais aprofundado se o uso do substituto salivar com sistema enzimático devolve a lubrificação (umidade) dos tecidos tanto duros (dentes) quanto moles (mucosa) presentes na boca promovendo conforto ao paciente, auxiliando no alívio da secura em boca em pacientes submetidos à radioterapia, melhorando assim, a sua qualidade de vida.

X– CONFIDENCIALIDADE

Todos os esforços serão feitos no sentido de manter a privacidade das informações que ficarão restritas aos pesquisadores envolvidos neste projeto e aos membros do Comitê de Ética em Pesquisa. Neste sentido, todo e qualquer dado que possa levar à sua identificação será codificado, fazendo com que o risco de perda de confidencialidade seja mínimo. A sua

participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico.

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

É pouco provável que ocorra danos, pois não há nenhum risco potencial decorrente do estudo como consta no (item VIII). O produto estudado apresenta nenhum ou risco mínimo de alergia a algum componente. Assim, garantimos que qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que o sr(a) tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento o sr(a) não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. TELEFONE PARA CONTATO EM CASO DE QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (011) 2189-5000 – ramal: 5129 entrar em contato com a Pesquisadora responsável: Dra. Graziella Chagas Jaguar.

XIII. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo/SP, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa pôr em risco a segurança do participante ou; b) O (CEP) julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira eticamente inaceitável.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu, _____ PORTADOR DO RG _____ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima, declaro que consinto participar no trabalho intitulado **“ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO**

CEGO E PLACEBO CONTROLADO DO SUBSTITUTO SALIVAR COM SISTEMA ENZIMÁTICO PARA XEROSTOMIA EM PACIENTES IRRADIADOS EM REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO”, e declaro que fui satisfatoriamente esclarecido e que estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao meu tratamento e que não preciso apresentar justificativas para isso. Sei também de todas as informações por mim fornecidas, possíveis riscos e desconfortos e, que os resultados obtidos na pesquisa só serão utilizados para divulgação científica em reuniões e revistas científicas. Serei informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato desses poderem mudar meu consentimento em participar da pesquisa. Concordo também em responder às questões contidas no formulário que me foi apresentado. Qualquer dúvida contatarei um dos pesquisadores envolvidos no estudo, Graziela Jaguar Chagas pelo telefone (11) 2189-5129 e e-mail graziellajaguar@gmail.com, para questões relacionadas à pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 2020.

Assinatura do participante ou responsável legal

Assinatura do responsável pela pesquisa
(Dra. Graziella Chagas Jaguar)

15. Planejamento Radioterápico:

Volume das Glândulas (cm ³)	
Dose no volume/ parótidas (Gy)	
Dose no volume/submandibulares (Gy)	
Dose média de RT diária no Tumor (Gy)	
Dose média de RT no volume das glândulas (Gy)	
Fração dose na semana (Gy)	
Dose máx no PTV (Gy)	
Quantidade de campos irradiados	

16. Dose pontual em glândulas salivares através do DVH:

Glândulas salivares	Dose Volume				Dose Pontual Máxima
	25%	50%	75%	100%	
Parótida D					
Parótida E					
Submandibular D					
Submandibular E					

17. Quimioterapia prévia/concomitante:

Tipo:.....

Dose:.....

Ciclos:.....

18. Adequação Bucal:

(1)Não(2)Sim.....|__|

19. Tipo de Adequação Bucal (Pré -RxT):

(1) Restauração (2) Endodontia (3) Raspagem Periodontal (4) Exodontia.....|__|

20. Dentição Pré- RxT:

(1)Total(2) Parcial.....|__|

21. Uso de abridor bucal:

(1)Não(2)Sim.....|__|

22. Tratamento realizado: (1) Cariax (2) Água Bicarbonatada (3) Maalox (4)

VitaminaE (5) Nistatina (6) Xylocaina (7) Saliva artificial (8) Propionato de clobetasol

(9) Laserterapia (10)Fluconazol (11) Aciclovir

23. Número de sessões realizadas de Laserterapia:

24. Efeitos adversos dos produtos:

(1) Ardência/sensibilidade nas mucosas (2) Lesão em boca (3) Outros: _____

25. Gosto dos produtos:

(1) Agradável (2) Desagradável (3) Bem Tolerado (4) Outros: _____

Apêndice 3 - Avaliação da Intensidade da Xerostomia.

Xerostomia		
Grau 1	Grau 2	Grau 3
Discreta seca, sem interferências nos hábitos.	Secura em boca, requerendo líquido para conseguir engolir.	Secura em boca causando alteração na dieta, interferência no sono, fala ou outras atividades.

Adaptado de Eisbruch et al. *Seminars in Radiation Oncology* 13:226-234, 2003.

RGH: _____

DATA: __/__/__

Intensidade da Xerostomia

1- Grau de Xerostomia: _____ []

Fase 1

RGH: _____

DATA: __/__/__

Intensidade da Xerostomia

1- Grau de Xerostomia: _____ []

Fase 2

Apêndice 4 - Ficha Sialometria

SIALOMETRIA NÃO ESTIMULADA

1ª Coleta – Data: __/__/____

Fluxo: ____ ml/min

2ª Coleta – Data: __/__/____

Fluxo: ____ ml/min

Intensidade da Hipossalivação		
Grau 1	Grau 2	Grau 3
> 0,2	0,1-0,2	< 0,1

CLASSIFICAÇÃO INTENSIDADE DA HIPOSSALIVAÇÃO

Fase 1: _____

Fase 2: _____

SIALOMETRIA ESTIMULADA

1ª Coleta – Data: __/__/____

Fluxo: ____ ml/min

2ª Coleta – Data: __/__/____

Fluxo: ____ ml/min

Apêndice 5 - Questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington

PACIENTE: _____ RGH: _____

PÓS-RDT: antes de iniciar o produto () 1 mês de uso do produto ()

Data: __/__/_____

Este questionário pergunta sobre sua saúde e qualidade de vida **durante os últimos sete dias**. Por favor, responda a todas as questões marcando uma alternativa para cada questão.

1. Dor (marque uma alternativa [x])

- Eu não tenho dor
- Há dor leve não necessitando de medicação
- Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente
- Eu tenho dor severa controlada somente com medicamentos controlados
- Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa [x])

- Não há mudança na minha aparência
- A mudança na minha aparência é mínima
- Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo
- Eu me sinto desfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência
- Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa [x])

- Eu estou tão ativo quanto sempre estive
- Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não frequentemente
- Eu estou frequentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades embora eu ainda saia de casa
- Eu não saio de casa porque eu não tenho força
- Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa [x])

Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa

Há poucas coisas que eu não posso fazer, mas eu ainda saio de casa para me divertir

Há muitas vezes que eu gostaria de sair mais de casa, mas eu não estou bem para isso

Há limitação severa para o que eu posso fazer, geralmente eu fico em casa e assisto TV

Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa [x])

Eu posso engolir tão bem como sempre

Eu não posso engolir algumas comidas sólidas

Eu posso engolir somente comidas líquidas

Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca

6. Mastigação (marque uma alternativa [x])

Eu posso mastigar tão bem como sempre

Eu posso comer alimentos sólidos leves mas não consigo mastigar algumas comidas

Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

7. Fala (marque uma alternativa [x])

Minha fala é a mesma de sempre

Eu tenho dificuldade para dizer algumas palavras mas eu posso ser entendido mesmo ao telefone

Somente minha família e amigos podem me entender

Eu não sou entendido pelos outros

8. Ombro (marque uma alternativa [x])

Eu não tenho problemas com meu ombro

Meu ombro é endurecido mas isto não afeta minha atividade ou força

Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho

Eu não posso trabalhar devido problemas com meu ombro

9. Paladar (marque uma alternativa [x])

Eu sinto sabor da comida normalmente

Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente

Eu posso sentir o sabor de algumas comidas

Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

10. Saliva (marque uma alternativa [x])

- Minha saliva é de consistência normal
- Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente
- Eu tenho muito pouca saliva
- Eu não tenho saliva

11. Humor (marque uma alternativa [x])

- Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer
- Meu humor é geralmente bom e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente
- Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

12. Ansiedade (marque uma alternativa [x])

- Eu não estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer

Quais problemas tem sido os mais importantes para você durante os últimos 7 dias?

Marque [x] em até 3 alternativas:

- | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dor | <input type="checkbox"/> Deglutição | <input type="checkbox"/> Paladar |
| <input type="checkbox"/> Aparência | <input type="checkbox"/> Mastigação | <input type="checkbox"/> Saliva |
| <input type="checkbox"/> Atividade | <input type="checkbox"/> Fala | <input type="checkbox"/> Humor |
| <input type="checkbox"/> Recreação | | |
| <input type="checkbox"/> Ombro | <input type="checkbox"/> Ansiedade | |

QUESTÕES GERAIS

Comparado com o mês antes de você desenvolver o câncer, como você classificaria sua qualidade de vida relacionada à saúde (marque uma alternativa: [x])

- Muito melhor
- Um pouco melhor
- Mais ou menos o mesmo
- Um pouco pior
- Muito pior

Em geral, você poderia dizer que sua qualidade de vida relacionada à saúde nos últimos 7 dias tem sido: (marque uma alternativa [x])

Excelente

Muito boa

Boa

Média

Ruim

Muito ruim

De um modo geral a qualidade de vida inclui não somente saúde física e mental, mas também muitos outros fatores, tais como família, amigos, espiritualidade, atividades de lazer pessoal que são importantes para sua satisfação com a vida. Considerando tudo em sua vida que contribui para seu bem-estar pessoal, classifique a sua qualidade de vida em geral durante os últimos 7 dias. (marque uma alternativa: [x])

Excelente

Muito boa

Boa

Média

Ruim

Muito ruim

Por favor, descreva quaisquer outros problemas (médicos ou não médicos) que são importantes para sua qualidade de vida e que não tenham sido adequadamente mencionados pelas nossas perguntas (você pode anexar folhas adicionais se necessário).

Apêndice 6 - Condições clínicas e medicamentos relacionados à xerostomia e/ou hipossalivação.

Condições Clínicas

1. Doença do enxerto contra o hospedeiro.....
(1) Sim (2) Não
2. Lúpus eritematoso sistêmico.....
(1) Sim (2) Não
3. Artrite reumatoide.....
(1) Sim (2) Não
4. Diabetes *Melittus*..... Tipo
(1) Sim (2) Não
5. Sarcoidose.....
(1) Sim (2) Não
6. HIV.....
(1) Sim (2) Não
7. Cirrose biliar primária.....
(1) Sim (2) Não
8. Transtornos de ansiedade.....
(1) Sim (2) Não
9. Depressão.....
(1) Sim (2) Não
10. Amiloidose.....
(1) Sim (2) Não
11. Granulomatose de Wegener.....
(1) Sim (2) Não
12. Fibrose cística.....
(1)Sim (2) Não

Medicamentos associados à xerostomia

1. Broncodilatadores.....
(1) Sim (2) Não
Qual(s): _____

Posologia: _____

2.Descongestionante nasal.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

3.Antidepressivos.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

4.Antieméticos:.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

5.Antihipertensivos:.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

6.Diuréticos.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

7.Antihistaminicos.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

8.Antipsicóticos.....[]

(1) Sim (2) Não

Qual(s):_____

Posologia:_____

9. Anticonvulsivantes.....[]

Qual(s):_____

Posologia:_____