

EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS DA XEROSTOMIA PÓS-RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Effectiveness Of Head And Neck Post-Radiotherapy Xerostomy Treatments: An Integrative Literature Review

Ana Paula de Freitas Castro^{1*}, Pedro Henrique Ribeiro Serpa¹, Altair Soares de Moura¹

RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço foi a segunda maior incidência de câncer no gênero masculino em 2019. A radioterapia pode ser a terapêutica de escolha e a participação do cirurgião-dentista em todas as etapas do tratamento é imprescindível para prevenção, controle e manejo das complicações. Um dos efeitos colaterais da terapia radioterápica é a xerostomia, a qual se caracteriza pela percepção da redução da quantidade de saliva. O paciente pode relatar dificuldades para alimentar, falar, dormir e utilizar próteses. Devido às limitações impostas, este trabalho objetiva pesquisar a respeito da eficácia dos tratamentos da xerostomia existentes para pacientes oncológicos após a radioterapia na região de cabeça e pescoço. Foram utilizados 04 ensaios clínicos do ano de 2017 até 2020. Os tratamentos pesquisados envolviam: neuroestimulação elétrica transcutânea, géis orais, acupuntura e transplante de células autólogas. Os trabalhos obtiveram resposta positiva, com exceção do último, o qual ainda será realizado. Mais estudos são necessários para maiores generalizações.

Palavras-chave: Câncer; Radioterapia; Xerostomia; Tratamento.

ABSTRACT

Head and neck cancer was the second highest incidence of cancer in men in 2019. Radiotherapy may be the therapy of choice and the participation of dentist in all stages of treatment is essential for the prevention, control and management of complications. One of the side effects of radiotherapy is xerostomia, which is characterized by the perception of a reduction in the amount of saliva. The patient may relate difficulties in feeding, speaking, sleeping and using prostheses. Due to the imposed limitations, this study aims to research the effectiveness of existing xerostomia treatments for cancer patients after radiotherapy in the head and neck region. Four clinical trials from 2017 to 2020 were used. The treatments studied involved: transcutaneous electrical nerve stimulation, oral gels, acupuncture and autologous cell transplantation. The works obtained a positive response, with the exception of the last one, which is yet to be carried out. More studies are needed for further generalizations.

Keywords: Cancer; Radiotherapy; Xerostomia; Treatment.

1. Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

*Autor para Correspondência. E-mail: anapfcastro5@gmail.com



INTRODUÇÃO

O câncer é uma alteração de origem genética, que tem como etiologia mutações de DNA, as quais, majoritariamente, ocorrem de forma espontânea ou são decorrentes de agressões ambientais¹. A mortalidade proporcional não ajustada por todas as neoplasias entre o sexo feminino e masculino no Brasil em 2019 correspondeu a 17,19% do total de óbitos².

O câncer de cabeça e pescoço inclui tumores de lábio, cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal e tireoide. Trata-se da segunda maior incidência em brasileiros do sexo masculino segundo dados de 2019³. O tratamento pode envolver a cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. A terapêutica radioterápica resulta em efeitos colaterais, uma vez que afeta células cancerígenas e normais. Pode-se citar a mucosite, cárie por irradiação, xerostomia e osteorradionecrose. Nesse contexto, a participação do cirurgião-dentista é imprescindível em todas as etapas do tratamento, tendo em vista a prevenção, controle e manejo dessas afecções^{4,5}.

A xerostomia, representada pela percepção da redução considerável da quantidade de saliva na cavidade bucal, é uma complicação comum da radioterapia, já que as glândulas salivares são muito suscetíveis à radiação. Os pacientes, sobretudo, quando não são submetidos a métodos intervencionistas, podem relatar dificuldade para comer, falar, dormir e utilizar próteses. Adiciona-se a isso, frequentemente, o aumento no número de cáries presentes⁵.

O tratamento dessa condição clínica de declínio salivar envolve a orientação de redução de consumo de agentes que podem diminuir a quantidade de saliva, principalmente, produtos à base de tabaco e álcool. Além disso, para o combate às cáries, uma conduta interessante é a aplicação diária de flúor tópico. Ademais, a xerostomia crônica pode ser solucionada com o uso de substitutos de saliva e sialogogos. Podem ser utilizados géis umidificadores, balas sem açúcar e chicletes. O uso de drogas colinérgicas se mostrou bastante eficaz caso o paciente não apresente algum fator que contraindique a prescrição, como exemplo, pode-se citar a pilocarpina ou cevimelina⁵.

Tendo em vista as limitações impostas pela xerostomia, o presente estudo objetiva revisar a literatura científica a respeito da eficácia dos tratamentos existentes da xerostomia para pacientes oncológicos após a radioterapia na região de cabeça e pescoço.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura científica, com base no seguinte tema: eficácia

de tratamentos para a xerostomia de pacientes oncológicos após radioterapia na região de cabeça e pescoço.

Primeiramente, foram extraídos os descritores “xerostomia” e “câncer” e seus respectivos em língua inglesa: “xerostomia” e “cancer” com o uso do operador booleano “and”. Em seguida, a pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo e Pubmed.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponibilizados na íntegra, de forma gratuita, nos idiomas português e inglês relacionados ao tema proposto. Foram aceitos artigos nacionais e estrangeiros originais do ano de 2017 até 2020.

RESULTADOS

Após a leitura dos resumos e exclusão de revisões de literatura e metanálise, foram selecionados quatro ensaios clínicos. Posteriormente a análise das pesquisas, as informações pertinentes foram arquivadas para a construção do presente trabalho. O quadro 1 contém os autores dos estudos, o delineamento utilizado, além da amostra, local e resultado.

Quadro 1 – Resultados dos estudos pesquisados sobre a eficácia de tratamentos para a xerostomia pós-radioterapia de cabeça e pescoço.

Autores (ano)	Desenho do estudo, Base de dados e Revista	Amostra/Local	Resultados
Paim e colaboradores (2018);	Ensaio clínico não controlado; Scielo; CoDAS.	15 pacientes/Hospital Santa Rita da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.	Houve aumento significativo da quantidade de saliva. Quanto maior a intensidade na NEET, melhor o resultado e quanto maior a radiação recebida na radioterapia, menor a produção da saliva após o método.
Nuchit e colaboradores (2019)	Ensaio clínico randomizado controlado cego; Pubmed; Support Care Cancer.	62 pacientes/Pacientes de três locais diferentes.	Uso dos sialogogos por, no mínimo, um mês beneficiou o paciente, sendo que o gel oral foi superior ao gel tópico.
Garcia e colaboradores (2019)	Ensaio clínico randomizado; Pubmed; JAMA Netw Open.	339 pacientes/ Dois locais diferentes (China e Estados Unidos da América).	Acupuntura foi superior ao tratamento padrão e pode complementá-lo. Houve diferenças locais na resposta.
Sumita, Ywamoto, Asahina (2020)	Ensaio clínico inicial de fase I; Pubmed; Medicine (Baltimore).	06 pacientes/Hospital da Univ. de de Nagasaki.	Estudo preliminar sobre o transplante autólogo de células mononucleares eficazes.

Fonte: próprios autores, 2021.

DISCUSSÃO

O tratamento adotado no ensaio clínico de Paim e colaboradores (2018) foi a neuroestimulação elétrica transcutânea (NEET). Nesse método, há o uso de eletrodos esterilizáveis de silicone, os quais foram colocados na pele da face na região das glândulas parótidas e submandibulares de ambos os lados. Todos os 15 pacientes se queixaram de xerostomia após o tratamento de radioterapia, sendo que a hipossalivação, diagnosticada pela sialometria, foi também unanimidade⁶.

Pode-se concluir, nesse ensaio, que a NEET possibilitou aumento significativo da produção de saliva desses pacientes, sendo que quanto maior a intensidade da corrente elétrica utilizada (sempre respeitando o limite do paciente), maior o aumento do fluxo salivar. Contudo, quanto maior a dose de radiação submetida ao paciente na radioterapia, menor a produção de saliva após o presente método, o que pode ser interpretado como um dano glandular⁶.

Em relação ao estudo, deve-se mencionar que o foco foi dado a um tipo específico de eletroestimulação. Adiciona-se a isso, a ausência de grupo controle e o número reduzido de observações. Este ensaio possibilita uma análise importante que pode ser subsídio para outros estudos futuros, já que esta técnica é segura se realizada por profissionais capacitados, de fácil execução, não invasiva e muito utilizada⁶.

No estudo de Nuchit et al. (2019), sessenta e dois pesquisados finalizaram no estudo (85% da amostra original), o qual objetivava avaliar o efeito de substitutos salivares comestíveis: gel tópico de saliva (GS) e gel hidratante oral (GHO) na xerostomia, na deglutição e na nutrição de pacientes submetidos a RT de cabeça e pescoço. No que envolve o desenho do estudo, foi orientado que 31 participantes engolissem o GHO e à outra metade aplicar o GC, ambos por dois meses. A avaliação foi realizada de forma subjetiva e objetiva⁷.

O uso destes substitutos por um período mínimo de um mês possibilitou melhoria na capacidade do paciente engolir e nos sinais e sintomas de boca seca, beneficiando a nutrição do paciente, sendo que o GHO obteve superioridade em relação ao GS. Dessa forma, estes substitutos são alternativos viáveis. Há de se mencionar que os estudos com prazos maiores são importantes para afirmar o benefício em larga escala destes géis⁷.

O tratamento da xerostomia pesquisado por Garcia e colabores (2019) foi a acupuntura. Houve a seleção dos participantes do estudo de forma randômica para um dos três grupos: Acupuntura Verdadeira (AV), Acupuntura Simulada

(AS) ou Controle de Tratamento Padrão (CTP). Os grupos AV ou AS foram submetidos à acupuntura três dias na semana (no dia da radioterapia) no decorrer da terapia radioterápica de seis a sete semanas. O grupo CTP aderiu ao tratamento padrão. As formas de avaliação foram através de questionários de xerostomia relatados pelo paciente (XQs) e dados de sialometria⁸.

Por meio da comparação de grupos, pode-se perceber que a acupuntura obteve superioridade em relação ao tratamento padrão na redução dos sintomas da xerostomia associada à radioterapia. Nos Estados Unidos, tanto a AV quanto à AS tiveram alívio dos sintomas em relação ao tratamento padrão após o período de um ano pós-radioterapia. Na China, os pacientes que passaram pela AV obtiveram redução muito significativa na xerostomia em comparação com os outros dois grupos⁸.

A acupuntura se trata de um procedimento minimamente invasivo, com raras ocorrências de efeitos adversos. O único efeito adverso informado pelos pesquisados foi o leve desconforto ao inserir a agulha. Dessa forma, este tratamento pode complementar o tratamento padrão para pacientes com risco potencial de apresentar a xerostomia pós-radioterapia. Importante retratar, no entanto, que o estudo foi realizado em dois países diferentes: Estados Unidos da América e China, sendo que a percepção quanto à acupuntura tendo em vista a cultura pode ter influenciado nos efeitos no sistema nervoso central dos participantes. Em virtude das diferenças encontradas entre os lugares estudados, mais pesquisas são fundamentais para a afirmação de pertinência e generalização dos resultados⁸.

Sumita et al. pesquisarão outra terapia inovadora com injeção intraglandular de células mononucleares eficazes (CMEs) através de um ensaio clínico inicial de fase 1, a fim de determinar aspectos como: tolerabilidade, eficácia e segurança do tratamento da xerostomia e de glândulas salivares atróficas induzidas por radiação. O estudo ocorrerá no centro do Hospital da Universidade de Nagasaki, com apenas seis pacientes com xerostomia. Será organizado em duas etapas, etapa 1 e 2. Na etapa 1, haverá o transplante com uma dose baixa de CMEs em 03 pacientes. Em relação à etapa 2, sucederá o transplante com alta dose nos três pacientes restantes. O tempo do estudo é de um ano. Apenas pacientes com cinco anos de radioterapia sem recidiva do câncer de cabeça e pescoço poderá participar da pesquisa (remissão total)⁹.

As CMEs possuem baixa tumorigenicidade, já que são compostos de células do sangue autólogos. Dessa maneira, esse método é avaliado como: minimamente invasivo, além de ser realizado de forma segura e fácil na

prática clínica. Contudo, é possível que este transplante tenha o risco de estimular o crescimento tumoral e metástase, tendo em vista que essas células possuem propriedades vasculogênicas. Devido a isso, a presente pesquisa terá a fase 1 com baixas doses inicialmente e ambas as fases serão feitas com pacientes sem recidiva há 05 anos após a radioterapia, além de outros critérios que serão avaliados. Se houver efeitos adversos entre a cirurgia e um ano após a mesma, os pesquisadores registrarão e administrarão o tratamento adequado. Estudos com esta abordagem poderão auxiliar estudos posteriores na área da terapêutica celular⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da xerostomia é amplo e possui novas perspectivas para o futuro, como por exemplo, o transplante de células mononucleares efetivas. O uso da NEET foi comprovadamente benéfico para o aumento da produção salivar. Em relação ao uso dos substitutos salivares, há de se mencionar a superioridade estatística dos géis orais em comparação aos géis tópicos, sendo que ambos obtiveram resultado positivo. Além dessas abordagens, a acupuntura se mostrou um método complementar efetivo e minimamente invasivo. Pode-se inferir, portanto, que todos os ensaios clínicos estudados mostraram resposta positiva para os tratamentos pesquisados, com exceção do estudo preliminar com CMEs que ainda não foi realizado. Além disso, são fundamentais mais estudos para maiores generalizações.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins: Patologia Básica. Tradução da 9ª edição, São Paulo: Elsevier, 2013.
2. Ministério da Saúde. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 2019. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2019. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: mar. 2021.
3. Ministério da Saúde. Julho Verde: INCA debate linha de cuidado e diagnóstico precoce de tumores de cabeça e pescoço. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/julho-verde-inca-debate-linha-de-cuidado-e-diagnostico-precoce-de-tumores-de-cabeca-e>. Acesso em: mar. 2021.
4. Almeida O.P. Patologia Oral. São Paulo: Artes Médicas, 2016.
5. Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J.E. Patologia Oral e Maxilofacial. Tradução da 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
6. Paim E.D. *et al.* Efeito agudo da Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) sobre a hipossalivação induzida pela radioterapia na região de cabeça e pescoço: um estudo preliminar. CoDAS, 2018, Vol. 30, n. 3. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2317-17822018000300303&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: mar. 2021.
7. Nuchit S. *et al.* Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and

neck cancer patients: a randomized controlled trial. Support Care Cancer, 2020, Vol. 28, n. 6, Pag. 2817-2828. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732852/>. Acesso em: mar. 2021.

8. Garcia M.K. *et al.* Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open, 2019, Vol. 02, n. 12. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2757250>. Acesso em: mar. 2021.

9. Sumita Y., Ywamoto N., Asahina I. Phase 1 clinical study of cell therapy with effective-mono-nuclear cells (E-MNC) for radiogenic xerostomia (first-in-human study) (FIH study on E-MNC therapy for radiogenic xerostomia). Medicine (Baltimore), 2020, Vol. 99, n. 26. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/mdl-32590759?src=similardocs>. Acesso em: mar. 2021.