**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**GABRIELA SILVEIRA DE ARAUJO**

# Estudo experimental randomizado de tratamento para xerostomia pós-radioterapia de cabeça e pescoço

**Ribeirão Preto**
**2023**

GABRIELA SILVEIRA DE ARAUJO

# Estudo experimental randomizado de tratamento da xerostomia pós-radioterapia de cabeça e pescoço

**Versão Corrigida**

**Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de São Paulo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Morfofisiologia de Estruturas Faciais.

**Orientador:** Prof. Dr. Hilton Marcos Alves Ricz

**Ribeirão Preto**

**2023**

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE**

## FICHA CATALOGRÁFICA

De Araujo, Gabriela Silveira

Estudo Experimental Randomizado de Tratamento da Xerostomia Pós-Radioterapia de Cabeça e Pescoço. Ribeirão Preto, 2023.

123 p.: il.; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Morfofisiologia de Estruturas Faciais.

Orientador: Ricz, Hilton Alves Marcos

1. Radioterapia, 2. Xerostomia, 3. Hipossalivação, 4. Qualidade de vida, 5. Neoplasia de cabeça e pescoço.

# FOLHA DE APROVAÇÃO

de ARAUJO, G.S. Estudo Experimental Randomizado de Tratamento da Xerostomia Pós-Radioterapia de Cabeça e Pescoço 2023. 123 f. Dissertação Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de São Paulo,) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Aprovado em:_____/_____/_____

Banca Examinadora

| | |
|---|---|
| Prof. Dr.<br>Instituição: | _____<br>_____ |

Julgamento: _____

| | |
|---|---|
| Prof. Dr.<br>Instituição: | _____<br>_____ |

Julgamento: _____

| | |
|---|---|
| Prof. Dr.<br>Instituição: | _____<br>_____ |

Julgamento _____

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, instituição onde nosso estudo, foi conduzido por disponibilizar suas instalações, especialmente ao coordenador da equipe de odontologia, o Dr. *Leandro Dorigan de Macedo*.

Agradeço à *CAPES* e ao *Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP)*, pois, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço aos membros envolvidos nesse projeto, em especial ao meu orientador Dr. *Hilton Marcos Alves Ricz* que dedicou parte do seu tempo para me transmitir conhecimento, me fortalecendo enquanto profissional e me guiando nessa jornada, muito obrigada pelo voto de confiança e pela oportunidade de ingresso no programa de mestrado.

Agradeço à Dra. *Lara Maria Alencar Ramos Innocentini*, que me orientou nesse projeto durante o período da residência multiprofissional em atenção ao câncer, por ter me apoiado durante o período da pandemia, me auxiliou no ingresso ao programa de mestrado e durante todo o período de minha pós-graduação me orientou. Um grande exemplo de mulher, mãe, amiga, professora, pesquisadora e dentista. Deixo aqui meu muito obrigada e expresso minha admiração.

Agradeço à Oncosmetic®, representada pela figura do *Manoel Francisco*, por nos oferecer os produtos utilizados durante a pesquisa, sempre demonstrando empatia por nossos pacientes em prol da melhoria da qualidade de vida desses.

Agradeço aos envolvidos no programa de pós-graduação em Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, desde a secretaria, *Maria Cecília Onofre*, até à docência, pela paciência, conhecimento transmitido e pela oportunidade que me deram de ingressar no mestrado.

Agradeço aos pacientes que, mesmo em suas fragilidades, participaram do nosso estudo. Sem a colaboração deles esse trabalho não seria possível.

Agradeço a minha família que tanto me apoiou nessa caminhada, peço perdão pelos anos ausente e relembro com saudade a perda de meu querido avô *Manoel Moraes da Silveira*, ele me ensinou a reconhecer sempre o valor do trabalho árduo. Agradeço especialmente a minha esposa *Cássia Regina Teodoro* por abdicar de muitos momentos em seu convívio familiar e social e ter se dedicado a me acompanhar em umas das melhores empreitadas de minha vida.

Agradeço aos meus amigos que sempre compreenderam minha ausência e apoiaram os anos de dedicação ao programa e aos meus companheiros de pós-graduação, em especial ao *Pedro Polastri* por todo o auxílio durante o mestrado, principalmente com o trabalho de tratamento dos dados e estatística.

*...” **Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena***
***Acreditar no sonho que se tem***
***Ou que seus planos nunca vão dar certo***
***Ou que você nunca vai ser alguém***
***Tem gente que machuca os outros***
***Tem gente que não sabe amar***

*Mas eu sei que um dia a gente aprende*
*Se você quiser alguém em quem confiar*
*Confie em si mesmo*
***Quem acredita sempre alcança” ...***

(RUSSO; VENTURINI, 1986)

**RESUMO**

## RESUMO

de Araujo, Gabriela Silveira. **Estudo Experimental Randomizado de Tratamento da Xerostomia Pós-Radioterapia de Cabeça e Pescoço**.2023 Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introdução:** Xerostomia é um sintoma comum após a realização da radioterapia da região de cabeça e pescoço, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os tratamentos tópicos auxiliam no alívio dos sintomas e na manutenção da saúde oral. **Objetivos:** Avaliar o impacto do uso tópico do OnCare® Gel Oral da Oncosmetic® sobre os domínios da qualidade de vida e os impactos sobre a hipofunção salivar dos pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço que sofrem com xerostomia. **Metodologia:** Em um ensaio clínico duplo-cego, foram admitidos 46 pacientes, randomizados aleatoriamente em dois grupos, grupo A com 26 pacientes (OnCare®) e grupo B com 20 pacientes (gel sem fórmula de hidratação), os pacientes eram instruídos a utilizar o produto 5 vezes ao dia, avaliados no momento inicial T0, após 15 dias de uso, T15 e após 30 dias de uso T30. O impacto sobre a qualidade de vida foi avaliado através da aplicação do questionário de qualidade de vida, University of Washington - Quality of Life questionnaire (UW-QoL 4ª versão) adaptado a língua portuguesa. A hipofunção salivar foi avaliada através da aplicação da escala Late Effects of Normal Tissues (LENT) - Subjetivo, Objetivo, Gerenciamento e Analítico (SOMA), avaliação do pH, fluxo salivar não estimulado e questionário de Xerostomia Inventory adaptado a língua portuguesa (X.I.-PL), também foram avaliadas condições de saúde geral e oral. **Resultados:** No Grupo A ocorreu uma melhora estatisticamente significativa em relação ao domínio saliva ($p = 0,046$). Em relação a avaliação da hipofunção salivar não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos ($p>0,05$), porém, os valores finais atribuídos as variáveis de pH, LENT SOMA e X.I.-PL, demonstraram uma discreta melhora em ambos os grupos. No grupo A uma paciente desistiu em T15 por queixa de prurido, no grupo B 04 pacientes desistiram sendo 02 por queixa de ardência e 02 perderam segmento. **Conclusão:** Os pacientes toleraram bem ambos os géis, impactando positivamente em sua qualidade de vida, contudo o gel com fórmula hidratante, OnCare®, demonstrou uma melhora mais diretamente relacionada a saliva.



**Descritores (Decs):** Radioterapia. Xerostomia. Hipossalivação. Qualidade de vida. Neoplasia de cabeça e pescoço.

## ABSTRACT

de Araujo, Gabriela Silveira. **Randomized Experimental Study of Xerostomia Treatment After Head and Neck Radiotherapy**.2023 Master's Dissertation – University of São Paulo School of Medicine, Ribeirão Preto, 2023.

**Background:** Xerostomia is a common symptom after head and neck radiotherapy, negatively affecting patients' quality of life. Topical treatments help relieve symptoms and maintain oral health. **Aim:** To evaluate the impact of the topical use of OnCare® Oral Gel by Oncosmetic® on the domains of quality of life and the impacts on salivary hypofunction in patients undergoing head and neck radiotherapy who suffer from xerostomia. **Methods**: In a double-blind clinical trial, 46 patients were admitted, randomly randomized into two groups, group A with 26 patients (OnCare®), and group B with 20 patients (gel without hydration formula), patients were instructed to use the product 5 times a day, evaluated at the initial moment T0, after 15 days of use, T15, and after 30 days of use T30. The impact on quality of life was assessed by applying the University of Washington - Quality of Life questionnaire (UW-QoL 4th version) adapted to Portuguese. Salivary hypofunction was assessed by applying the Late Effects of Normal Tissues (LENT) - Subjective, Objective, Management and Analytical (SOMA) scale, pH assessment, unstimulated salivary flow and the Xerostomia Inventory questionnaire adapted to Portuguese (X.I.- PL), general and oral health conditions were also evaluated. **Results**: In Group A, there was a statistically significant improvement in relation to the saliva domain ($p = 0.046$). Regarding the evaluation of salivary hypofunction, there was no statistically significant difference between the times ($p>0.05$), however, the final values attributed to the variables, pH, LENT SOMA, and X.I.-PL, showed a slight improvement in both groups. In group A, one patient drop-out at T15 due to itching, in group B, 04 patients drop-out, 02 due to burning and 02 lost segment. **Conclusion:** The patients tolerated both gels well, positively influencing their quality of life, however, the gel with a moisturizing formula, OnCare®, showed an improvement more directly related to saliva.



**Keywords:** Radiotherapy. Xerostomia. Hyposalivation. Quality of life. Head and neck neoplasm.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Desenho esquemático de um funil inserido em recipiente graduado para coleta de saliva. ..... 27
**Figura 2 -** Sonda periodontal Trinity 62, OMS. ..... 43
**Figura 3** - Imagem da embalagem das tiras indicadoras de pH. ..... 44
**Figura 4.** A. Fotografia das embalagens, B. Características dos géis. ..... 48
**Figura 5 -** Fluxograma de Randomização no modelo CONSORT - 2010 ..... 49
**Figura 6 -** Fluxograma dos tempos do estudo em ambos os grupos. ..... 50
**Figura 7 -** Kit de agradecimento Oncosmetic®. ..... 51
**Figura 8 –** Ilustração gráfica de consumo diário de água ..... 57
**Figura 9.** Ilustração gráfica da diferença da pontuação entre T30 e T0 no questionário X.I. – PL, comparação entre os grupos. ..... 62
**Figura 10**. Ilustração gráfica do questionário X.I.-PL, valores médios para cada questão do estudo, em cada grupo e nos 3 tempos de aplicação ..... 65
**Figura 11** – Ilustração gráfica do UW-QoL (4ªversão) com valores médios para cada questão em cada grupo e nos 3 tempos de aplicação. ..... 67
**Figura 12** - Registro fotográfico da cavidade oral dos participantes na sequência de apresentação T0, T15 e T30, grupo A (A-F) e grupo B (G-L)..... 68

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Pacientes que receberam radioterapia no serviço do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto -USP no período de 05/01/2016 a 07/07/2021. ..... 39
**Tabela 2 -** Grupamento por Estádios, conforme a União Internacional Contra o Câncer (UICC). ..... 40
**Tabela 3** - Distribuição das características sociodemográficas dos participantes. ..... 55
**Tabela 4 -** Consumo de alimentos açucarados em avaliação inicial T0, consumo de outros produtos para hidratação (bebidas) e os outros produtos de hidratação mais relatados em cada grupo, descrição do uso de substitutos salivares em ambos os grupos ..... 56
**Tabela 5** - Descrição do edentulismo, reabilitação e condição de higiene oral. ..... 58
**Tabela 6** - Descrição dos hábitos de higiene oral ..... 59
**Tabela 7 -** Descrição das alterações orais em ambos os grupos na avaliação inicial e da condição periodontal avaliada através do PSR. ..... 60
**Tabela 8 -** Descrição do pH e LENT SOMA em ambos os grupos avaliados em T0 e T30. 61
**Tabela 9** - Análise comparativa do fluxo salivar não estimulado ..... 62
**Tabela 10** - Descrição dos resultados do questionário Xerostomia Inventory versão adaptada ao português (XI-PL) nos grupos A e B. ..... 63
**Tabela 11** - Descrição dos resultados do questionário de qualidade de vida University of Washington (UW-QOL 4ª versão) em ambos os grupos. ..... 66

| | |
|---|---|
| **ADA** | American Dental Association |
| **CPP** | Câncer de cabeça e pescoço |
| **CEC** | Carcinoma espinocelular |
| **cGy** | Centigray |
| **FDA** | Food and Drug Admnistration |
| **Gy** | Gray |
| **HCFMRP** | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto |
| **HIV** | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| **HPV** | Papiloma Vírus Humano |
| **IMRT** | Radioterapia com Intensidade Modulada |
| **INCA** | Instituto Nacional de Câncer |
| **INHANCE** | International Head and Neck Cancer Epidemiology |
| **IARC** | Internacional Agency for Research on Cancer |
| **MASCC** | Multinacional Association for Supportive Care in Cancer |
| **min** | Minuto |
| **ml** | Mililitro |
| **ORN** | Osteorradionecrose |
| **PCBE** | Prevenção de Câncer de Boca e Estomatologia |
| **QT** | Quimioterapia |
| **QV** | Qualidade de vida |
| **RT** | Radioterapia |
| **TC** | Tomografia computadorizada |
| **USP** | Universidade de São Paulo |

**SUMÁRIO**

1. Introdução .....21
2. Revisão de literatura.....25
2.1. Saliva, Xerostomia e hipofunção salivar.....25
2.2. Diagnóstico da hipofunção salivar e xerostomia .....26
2.3. Prevenção e tratamento da xerostomia .....28
2.4. Aplicação de produtos da biodiversidade nos cuidados orais e hipofunção salivar.30
2.5. Qualidade de vida (QV) .....33
3. Objetivos .....36
3.1. Objetivo geral.....36
3.2. Objetivos específicos .....36
4. Pacientes e Métodos.....38
4.1. Desenho do estudo .....38
4.1.2. Local do estudo, Considerações Éticas e Recrutamento .....38
4.1.3. Critérios de inclusão.....38
4.1.4. Critérios de exclusão .....38
4.1.5. Caracterização da amostra.....38
4.2. Metodologia .....40
4.2.1. Estadiamento tumoral.....40
4.2.2. Localização tumoral .....40
4.2.3. Desempenho corporal.....40
4.3. Exame oral .....41
4.3.1. Hábitos alimentares e de hidratação.....42
4.3.2. Hábitos de higiene oral, edentulismo e reabilitação.....42
4.3.3. Alterações orais e lesões secundárias ou variação da normalidade .....42
4.3.4. Doença Periodontal .....42
4.3.5. Índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D) .....44

4.4. Teste de pH .....44
4.4.1. Avaliação da xerostomia .....45
4.4.2. Fluxo salivar não estimulado .....45
4.4.3. Qualidade de vida .....46
4.4.4. Coleta de Dados .....46
4.5. Aplicação do gel umectante oral .....47
4.5.1. Análise Estatística .....51
5. Resultados .....54
5.1 Hábitos alimentares e de hidratação .....56
5.2. Edentulismo, reabilitação e hábitos de higiene oral .....57
5.3. Alterações orais, lesões ou variações da normalidade, condição periodontal e dentária .....59
5.4. Hipofunção salivar .....61
5.5. Qualidade de vida .....66
6. Discussão .....70
7. Considerações Finais .....75
8. Sugestões para trabalhos futuros .....77
9. Referências .....79
10. Apêndices .....93
APÊNDICES .....93
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e esclarecido .....93
APÊNDICE B - Ficha de inclusão .....98
APÊNDICE C - Ficha odontológica .....102
APÊNDICE D - Questionário X.I.-PL .....108
APÊNDICE E - Questionário UW-QoL (4ªversão) .....109
11. ANEXOS .....114
ANEXO A - Orientações Gerais .....114
ANEXO B - Características dos géis .....115
ANEXO C - Documento de doação dos produtos .....116

ANEXO D - Folha de aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa .....118

ANEXO E – Checklist CONSORT 2010..... 121

## 1. Introdução

O câncer de cabeça e pescoço é representado por uma série de tipos histológicos de neoplasias que ocorrem na laringe, hipofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe, cavidade oral, orofaringe e glândulas salivares. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou, para o triênio, 2023-2025, um risco de 15.100 novos casos de câncer de cavidade oral, a cada 100 mil homens o risco estimado é de 10,85 novos casos e para cada 100 mil mulheres o risco é de 3,83 novos. Na região Sudeste corresponde ao quarto e ao décimo terceiro tipo de tumor mais frequente em homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2022).

Em 2004 foi criado um consórcio Internacional de Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço (INHANCE), para estudar as causas do câncer de cabeça e pescoço. Reunindo uma grande base de dados enviados por diversos países com casos controles e estudos epidemiológicos. Entre os fatores de risco listados estão, tabagismo, produtos de tabaco sem fumaça, cigarro eletrônico, etilismo, papiloma vírus humano (HPV), exposição ocupacional que incluem exposição ao formaldeído, amianto, poeira industrial de marcenaria, metalúrgica, têxtil e das produções agrícolas, hábitos alimentares e de higiene oral, sedentarismo e socioeconômicos (COHEN et al., 2018; THAVARAJ, 2016).

Ao contrário de outros cânceres de cabeça e pescoço, os tumores de glândulas salivares não estão fortemente associados ao uso de tabaco e álcool. Estudos sugerem que a exposição à radiação ionizante, como um evento nuclear, radiografias dentárias, radioterapia externa ou tratamento com iodo 131, aumentam o risco de desenvolver tumores benignos e malignos das glândulas salivares. Outros fatores incluem menarca precoce, exposição a pó de sílica, querosene, níquel, crômio, amianto e pó de cimento. Considerando o gênero, os homens têm 50% mais probabilidade do que as mulheres de desenvolver malignidade das glândulas salivares (BOUKHERIS et al., 2009; COHEN et al., 2018; DI CREDICO et al., 2020).

Quanto mais precoce é o diagnóstico da neoplasia, mais favorável será seu prognóstico. Um trabalho conduzido por Curvo, 2021, evidenciou que em uma amostra de 61 pacientes acompanhados nos anos de 2018 e 2021, em um centro de referência, 80% dos pacientes com CCP foram estadiados em III- IV. Nesse sentido, Leoncini, et al. em 2018, mostraram que pacientes com estadiamento avançados de forma geral possuem um prognóstico desfavorável em comparação aos estadiados em I e II.

O diagnóstico se baseia em anamnese, exame físico completo, incluindo palpação cervical e avaliação da condição oral. A realização da biópsia é padrão ouro acrescida de exames complementares tais como, laboratoriais e de imagem que auxiliam na identificação de

metástases loco regionais em linfonodos e a distância (MACHIELS et al., 2020). Recentemente a implementação do uso de inteligência artificial vem sendo alvo de pesquisas e parece ser um mecanismo promissor auxiliando a precisão dos diagnósticos de exames de imagem e exames histopatológicos. (MAHMOOD et al., 2020)

Baseado nos achados diagnósticos, a doença é classificada em um sistema que facilita a comunicação entre os profissionais de saúde, o TNM. O sistema TNM classifica o tumor de conforme o tamanho, comprometimento de linfonodos e presença de metástase à distância, onde o "T" se refere ao tamanho do tumor primário, o "N" à presença ou ausência de metástase em linfonodos regionais, enquanto o "M" relaciona-se à presença ou ausência de metástase a distância, ou seja, o estadiamento TNM descreve a extensão clínica e patológica da doença maligna (EISENBERG, 2004; TAKES et al., 2010).

O TNM irá basear a decisão médica e da equipe multiprofissional no curso do tratamento da doença. Baseado na extensão da doença, tipo histológico, disseminação linfática e a distância, desempenho do paciente e sua condição de saúde geral, o tratamento pode ser multimodal, podendo incluir cirurgia, terapia sistêmica e radioterapia de forma isolada ou combinada (KOYFMAN; BRIZEL, & POSNER, 2018).

Com objetivo de destruir células tumorais, a radioterapia emprega feixes de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, em um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais, com menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada. Existem vários mecanismos que desencadeiam a morte celular, desde a inativação de sistemas vitais para as células até a sua incapacidade de reprodução (BANGALORE et al., 2007; RATKO et al., 2014; TRIBIUS et al., 2011).

O tratamento radioterápico, apesar de eficaz, traz uma série de efeitos adversos em cavidade oral e nas demais áreas envolvidas no campo de radiação (LÔBO & MARTINS 2009; MARTA et al., 2011). A maioria dos pacientes são tratados com uma dose total curativa entre 50 e 70 Gy (FREITAS et al., 2011; RATKO et al., 2014).

As reações adversas mais comuns devido ao tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço são bem conhecidas e estudadas, sendo dívidas em: reações agudas (acometem os pacientes durante o tratamento ou semanas após) e crônicas (acometem os pacientes meses ou anos após o tratamento). As reações adversas dependem da dose, do local irradiado, da idade e das condições locais e sistêmicas do paciente. Além das sequelas físicas, problemas psicológicos e psicossociais também devem ser considerados além dos efeitos

adversos do tratamento (ARISAWA et al., 2008; JHAM et al., 2006; MATSUZAKI et al., 2016; SALAZAR et al., 2009; ROUGEAUX, 2018).

Geralmente, além do tratamento radioterápico, os pacientes recebem terapia sistêmica radiossensibilizante, como a cisplatina, e pelo menos 40% dos pacientes terão complicações bucais associadas. Essas complicações podem ainda ser divididas em: estomatotoxicidade direta (mucosite, xerostomia e neurotoxicidade) e estomatotoxicidade indireta (infecções bacterianas, infecções fúngicas, infecções virais e sangramento bucal). A gravidade e a intensidade dos danos nos tecidos em cavidade oral variam conforme o regime de tratamento aplicado, a extensão da área irradiada, dose e fracionamento, tipo de radiação, idade do paciente, tempo de exposição do tecido, entre outros (ABREU, 2019; ARISAWA et al., 2008; CURVO, 2021,;MARTINS et al., 2008; OBA et al., 2021).

Entre os principais efeitos colaterais crônicos da radioterapia (RT) de CP estão disgeusia, xerostomia, hipossalivação, cárie de radiação, trismo, infecções fúngicas oportunistas e osteorradionecrose. Os efeitos normalmente têm origem multifatorial, disgeusia é caracterizada pela alteração de paladar e impacta na ingesta alimentar. A cárie de radiação é caracterizada pela rápida desmineralização dentária em regiões cervicais e incisais de forma generalizada, o que pode levar a necessidade de exodontia que no que lhe concerne aumenta o risco de osteorradionecrose dos maxilares, definida como osso necrótico exposto, persistente por mais de oito semanas em regiões previamente irradiadas, normalmente resultantes de processos infecciosos e/ou traumas ósseos (ALTERIO et al., 2019; CURVO, 2021; MATSUZAKI et al., 2016; OBA et al., 2021; PAGLIONI, 2019).

Apesar do advento das novas modalidades de radioterapia, alguns pacientes podem se queixar da xerostomia, sendo essa um dos efeitos crônicos mais comuns e que afeta em diversos aspectos a qualidade de vida relacionada a saúde oral. Por isso, órgãos de referência como a Multinacional Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) e American Dental Association (ADA), recomendam fortemente a utilização de lubrificantes orais e substitutos salivares para alívio dos sintomas. A demanda por terapias com produtos da biodiversidade também é crescente, essas terapias visam diminuir a quantidade de efeitos colaterais e consequentemente aumentar a aderência. Por estes motivos, realizamos um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado aleatoriamente, com o objetivo de verificar o impacto da utilização do gel oral OnCare®, na qualidade de vida dos pacientes com xerostomia induzida pela radioterapia.

## 2. Revisão de literatura

### 2.1. Saliva, Xerostomia e hipofunção salivar

Cada componente salivar apresenta uma função, por exemplo, a mucina e a água são responsáveis pela lubrificação e formação do bolo alimentar, o fator de crescimento epidérmico repara a mucosa, a digestão inicial dos alimentos é realizada pela α-amilase, DNase e RNase, a ação antimicrobiana é executada pelas IgA, IgN, histatinas, lactoperoxidase, lactoferrina, lisozima e proteases, a remineralização dentária é executada pela estaterina e proteínas ricas em prolina e a função tampão fica a cargo do bicarbonato e histaninas (CASTAÑEDA & MOYA, 2012; FONTELES et al., 2012; MIRANDA, 2012; MU & CHEN, 2023).

A saliva conta ainda com potentes antioxidantes enzimáticos como a peroxidase salivar de ação antimicrobiana, o superóxido dismutase importante mediador inflamatório e a ceruloplasmina que liga os íons metálicos e os antioxidantes não enzimáticos como o ácido úrico responsável por grande parte da atividade antioxidativa da saliva, albumina que apresenta ação preventiva e de limpeza, glutationa que promove regulação de citocinas na doença periodontal e o ácido ascórbico que possui ação de limpeza, proteção e regeneração. Pesquisadores relacionam o estresse oxidativo a eventos que envolvem processos biológicos, tais como o envelhecimento e as doenças cardiovasculares, a artrite reumatoide, o câncer, a doença Alzheimer, a doença de Parkinson, doença periodontal, dentre outras (LEMES, 2015; MIRANDA, 2012; VIGLIANISI et al., 2023).

A palavra xerostomia significa secura anormal da boca, resultado da secreção nula ou insuficiente de saliva. A etimologia derivada do vocábulo comparativo do grego ksērós+gr stôma+ia1 (XEROSTOMIA, 2022). Xerostomia é definida como a queixa subjetiva de boca seca e em alguns casos são referidas por pacientes que não apresentam necessariamente um sinal objetivo de hipossalivação, sendo considerado um sintoma secundário a alterações qualitativas e/ou quantitativas na composição salivar (ADA, 2015; VILLA et al., 2015).

A falta de saliva é o sintoma mais frequentemente relatado após o tratamento radioterápico, sendo também o mais oneroso, quando referido como sintoma de boca seca é denominado como xerostomia (CURVO, 2021; KAMSTRA et al., 2010; OBA, et al. 2020). A xerostomia afeta os dentes e a mucosa, interfere no conforto, na nutrição e nas atividades diárias, dificultando na fala, na deglutição e na retenção de prótese total (JIANG, et al. 2017; SREEBNY, et al. 2000).

Dentre os efeitos nocivos da hipossalivação na cavidade bucal, o aumento da microbiota patogênica é responsável por colaborar no desenvolvimento de cárie dentária e da inflamação

gengival (ALMSTÅHL et al., 1999). Estudos revelam que os microrganismos mais encontrados na cavidade bucal de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço são: *Candida albicans*, *Lactobacillus spp* e *Streptococcus mutans* (ALMSTÅHL et al., 2008; MENG et al., 2005; ROUGEAUX, 2018).

A hipossalivação pode ser causada por vários fatores, entre eles, uso de medicamentos, condições sistêmicas tais como, síndrome de Sjögren, *Diabetes mellitus*, síndrome da imunodeficiência adquirida além das terapias antineoplásicas. A radioterapia destrói o parênquima da glândula salivar é geralmente aplicada em doses de 50 – 70 Gy sendo que acima de 30 Gy os danos são irreversíveis. Portanto, as terapias para xerostomia neste público são consideradas paliativas e visam diminuir os custos do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (ADA, 2015; VILLA, et al. 2015**).**

## 2.2. Diagnóstico da hipofunção salivar e xerostomia

O fluxo salivar estimulado normal é em média de 1,5 a 2,0 mL/min, enquanto o fluxo salivar não estimulado é de aproximadamente 0,3 a 0,4 mL/min. O diagnóstico de hipossalivação é feito quando o fluxo salivar estimulado é ≤0,5–0,7 mL/min e o fluxo salivar não estimulado é ≤0,1 mL/min (APS, MARTENS, 2010; PUTTEN et al., 2010; VILLA et al., 2015).

Para um correto diagnóstico de xerostomia e hipofunção das glândulas salivares é necessária a elaboração de uma anamnese completa que deverá incluir história médica e todos os tratamentos já realizados, sintomas relatados e a relação dos medicamentos em uso, além de um exame clínico minucioso. Pacientes com hipofunção das glândulas salivares geralmente se queixam de boca seca, dificuldade para engolir e/ou falar; dificilmente toleram alimentos picantes, ácidos e crocantes e muitas vezes relatam alterações no paladar ou dificuldade em usar dentaduras. Diversos questionários para diagnóstico de xerostomia são propostos pela literatura. Outras ferramentas diagnósticas incluem biópsias, escalas analógicas visuais e avaliação do fluxo salivar total estimulado ou não estimulado (OSAILAN et al., 2010; THOMSON et al., 1999; THOMSON et al., 2000; VAN DER PUTTEN et al., 2010; VILLA et al., 2015).

Um questionário comumente utilizado em trabalhos científicos para avaliar a xerostomia é o Xerostomia Inventory que foi traduzido e validado para a língua portuguesa (XI-PL), que inclui 11 questões sobre aspectos rotineiros dos pacientes que são afetados pela secura bucal e suas respostas têm um peso de 1 a 5. Portanto, quanto mais próximo o valor final da soma de estiver de 55, maior o grau de xerostomia (da MATA et al., 2012).

O profissional também deve avaliar sinais patognomônicos como, 1) colagem de um espelho intraoral na mucosa bucal ou na língua; 2) saliva espumosa; 3) ausência de acúmulo de saliva no assoalho da boca; 4) perda de papilas do dorso da língua; 5) arquitetura gengival alterada; 6) aspecto vítreo da mucosa oral (especialmente do palato); 7) língua lobulada/fissurada profundamente; 8) cárie cervical (mais de dois dentes); e/ou 9) restos de mucosa no palato (exceto sob dentaduras) (OSILAN, et al. 2010; THOMSON, et al. 1999; THOMSON, et al. 2000; VAN DER PUTTEN, et al. 2010; VILLA, et al. 2015).

Outro instrumento validado é a escala de efeitos tardios, Late Effects of Normal Tissues (LENT) - Subjetivo, Objetivo, Gerenciamento e Analítico (SOMA) que quantifica e soma os sinais de secura bucal onde a nota 1 é atribuída quando a umidade é normal, nota 2 a saliva é escassa, nota 3 ausência de umidade, pegajosa, saliva viscosa e nota 4 ausência de umidade, mucosa recoberta (OSAILAN, et al. 2010; VILLA, et al. 2015).

Objetivamente há duas formas de mensurar a taxa de fluxo salivar, a coleta estimulada e a não estimulada. O ideal é que sejam realizadas após o jejum noturno ou 2 horas após a última refeição. Para avaliar a taxa de fluxo salivar estimulado, o paciente deve sentar-se em posição ereta, com os olhos abertos em sala iluminada e após um descanso muscular facial de 5 minutos deglutir toda a saliva, drenar constantemente a saliva do lábio inferior em um recipiente graduado por 5 minutos, Figura. 1. (NAVAZECH, 1993; VILLA, et al. 2015).

**Figura 1** - Desenho esquemático de um funil inserido em recipiente graduado para coleta de saliva.

Fonte: JASIM, et al., 2016

No método de cuspir, o paciente irá desprezar toda a saliva em um recipiente graduado e pré-pesado a cada 60 segundos por 5 minutos e então é determinada a taxa de fluxo salivar não estimulado em ml/min após dividir o valor final por 5. A taxa de fluxo salivar estimulado é medida, após o paciente ter mascado uma base de goma sem sabor ou cera de parafina (1-2 g) por 1 minuto ou com uma solução de ácido cítrico a 2% colocada nas laterais da língua em

intervalos de 30 segundos. A saliva é então coletada em um cilindro graduado por 5 minutos (LÖFGREN et al., 2012; NAVAZECH, 1993; VILLA et al., 2015).

### 2.3. Prevenção e tratamento da xerostomia

Idealmente deve-se avaliar o fluxo salivar total previamente ao início da terapia antineoplásica e reavaliado ao longo do tratamento para mensurar o grau de acometimento glandular (CURVO, 2021; JENSEN et al., 2010; JENSEN et al., 2019; MURDOCH-KINCH et al., 2008).

A exposição à radiação das glândulas salivares resulta em uma perda dramática de função na primeira semana de tratamento com uma diminuição contínua na taxa de fluxo salivar ao longo do curso da terapia. Uma segunda fase de deterioração funcional da secreção pode ser observada até vários meses após o término da radioterapia e é concomitante com alterações progressivas e irreversíveis do tecido da glândula salivar sem recuperação significativa na função da glândula (JENSEN, et al. 2010; JENSEN, et al. 2019; MURDOCH-KINCH, et al. 2008).

Os pacientes podem se beneficiar de técnicas mais modernas de radioterapia poupando as glândulas salivares ou distribuindo entre elas uma menor quantidade de radiação. A terapia de prótons tem maior potencial como estratégia de gerenciamento para preservar permanentemente a função das glândulas salivares. Alguns estudos propõem o uso de dispositivos intraorais durante a irradiação que atuam como posicionadores, imobilizadores ou até mesmo afastadores, promovendo um rearranjo a topografia dos tecidos orais, sugerindo que eles possuam algum grau de relevância na diminuição das toxicidades agudas da radioterapia (BIRNFELD e WESSFLL, 2020; JENSEN et al., 2019; MARTA et al., 2011; MARTA et al., 2018).

Durante a radioterapia a utilização de betanecol sistêmico, vitamina E, pilocarpina, aminofostina, um radioprotetor, utilização de drogas sialogogas ou laser de baixa intensidade possuem evidências insuficientes ou fracas (GU, et al. 2014; JENSEN, et al. 2019).

Durante a radioterapia a realização de acupuntura apresentou qualidade intermediária e recomendação moderada, transferência de glândula salivar e terapia com células-tronco, com baixa qualidade de evidência e recomendação fraca. A transferência de glândula salivar, apesar de parecer uma técnica muito promissora, ainda necessita de mais estudos (JENSEN et al., 2019; MERCADANTE et al., 2021; WU, 2015).

A MASCC em 2021 publicou um guia com as recomendações e os níveis de evidência para tratar ou prevenir a xerostomia em pacientes oncológicos, entre elas cita a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) com forte recomendação e alta qualidade de evidência.

A American Dental Association (ADA), em 2021, recomendou medidas como: evitar bebidas contendo cafeína e álcool (incluindo enxaguantes bucais), tabaco, alimentos muito condimentados, salgados, pegajosos e secos, difíceis de mastigar. Aconselha o consumo de líquidos, hidratação constante da mucosa e lábios a cada 2 horas, uso de umidificador à noite, uso diário de fio dental, dentifrício fluoretado, visita periódica ao dentista para controle de infecções oportunista, aplicação de flúor e profilaxias. O uso de drogas sialogogas pode ser considerado caso o paciente tenha uma função residual da glândula, o que muitas vezes nos pacientes oncológicos pode ser pouco representativo, a depender da modalidade de tratamento. Também há recomendação para o uso de substitutos de saliva livres de álcool a fim de proporcionar um alívio temporário dos sintomas.

A MASCC, em 2021, reportou que, após a radioterapia, a pilocarpina e a cevimelina apresentam uma melhora da hipofunção da glândula salivar e seu uso é recomendado fortemente baseado em evidências de alta qualidade, lubrificantes de mucosa e substitutos de saliva com qualidade de evidência intermediária e recomendações fortes, estimuladores gustatórios e mastigatórios livres de açúcar com evidência intermediária e recomendação moderada, a acupuntura e o TENS no período pós-radioterapia apresentam evidências de baixa qualidade e recomendação fraca e as terapias com gengibre e células tronco-mesenquimais possuem evidências insuficientes para uma recomendação (MERCADANTE et al., 2021).

Mcmillan et al., em 2006, realizou um estudo com um gel de aplicação tópica em 22 pacientes que resultou na melhora da xerostomia. Nesse sentindo, a aplicação de pastilhas tópicas e spray compostos por pilocarpina, demonstraram efetividade no controle dos sintomas de xerostomia. Porém, uma preocupação constante nos estudos com drogas sialogogas é quanto aos possíveis efeitos colaterais, entre eles taquicardia, aumento da pressão sanguínea, náuseas, sudorese e diarreia (PEREIRA et al., 2020; TAWEECHAISUPAPONG S. et al., 2006).

Na busca de contornar os efeitos colaterais e investir em tratamentos acessíveis, alguns pesquisadores conduziram estudos com a utilização de técnicas de acupuntura, e TENS isoladas ou combinadas. Esses estudos sugerem um controle satisfatório dos sintomas da xerostomia (PAIM et al., 2019; SIMCOCK et al., 2013; WONG et al., 2015;).

## 2.4. Aplicação de produtos da biodiversidade nos cuidados orais e hipofunção salivar

Um estudo conduzido por Andersson et al. em 1995, utilizou uma mucilagem de linhaça proveniente da variedade Tadorna, Salinum®, comparada com uma preparação à base de sódio carboximetilcelulose, MAS-84, em 20 pacientes com sintoma de boca seca pós-radioterapia demonstrou que os sintomas gerais de boca seca foram reduzidos durante os períodos de utilização de ambos os produtos com melhora da mastigação/deglutição (P<0,001), paladar (P<0,001), distúrbios da fala (P <0,001), condições gengivais (P <0,001) no grupo que utilizou o Salinum®.

Estudo com 123 pacientes com sintoma de boca seca pós-radioterapia que utilizaram quatro compostos, gel Aldiamed composto por Aloe vera (Biomedica, Rodgau, Alemanha), Glandosane® Carmellose Spray composto por carboximetilcelulose (farmácia celular, Hannover,Alemanha), óleo de Colza spray (óleo prensado por Brändle, Alemanha, e envasado em frascos de spray na Clínica da Universidade de Freiburg, Alemanha); e Saliva medac spray composto por mucina extraída do estômago suíno (medac, Wedel, Alemanha), mostrou uma melhora significativa da xerostomia radioinduzida após uma semana de uso das terapias, o spray de carmelose foi o menos aceito pelos pacientes e os instrumentos de avaliação foram questionário de aceitabilidade e de xerostomia (MOMM et al., 2005).

Ameri et al., em 2015, compararam a utilização de dois produtos em 62 pacientes com xerostomia pós-radioterapia e após o uso por 4 semanas notaram uma melhora na escala VAS com a utilização do produto experimental, Boiss. O qual era composto por uma mistura de plantas *Malva sylvesytris* e *Alcea digitata*. A forma em pó de ambas as plantas foi misturada e mantida em sachês de 4 g contendo partes iguais de *Malva sylvestris* e *Alcea digitata* sendo comparado com o grupo que utilizou Hypozalix que é um substituto salivar composto por cloreto de potássio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, fosfato dipotássico, fosfato monopotássico aditivos: sorbitol, carboximetilcelulose sódica, água purificada, conservante: metil parahidroxibenzoato, gás propulsor: nitrogênio produzido pela Biocodex.

O hialuronato de sódio contém o sal dissódico de ácido hialurônico, um polímero natural da família dos glicosaminoglicanos, apresentou em diferentes parâmetros melhoras estatisticamente significativas sobre a sensação de olhos secos em pacientes com síndrome de Sjögren. Uma análise de células embrionárias das glândulas submandibulares demonstrou que o ácido hialurônico exerce papel significativo na organogênese (ARAGONA et al. 2002; LEE et al., 2020).

Em um estudo conduzido com 30 pacientes que utilizaram o Xialine® (goma xantana baseada em um substituto salivar com hialuronato de sódio e fluoreto de sódio) comparado com um placebo (composição semelhante à Xialine® sem a goma xantana) demonstrou que ambos os produtos conseguiram diminuir a xerostomia radioinduzida e melhorar problemas como fala, olfato e paladar (JELLEMA et al., 2001).

*Portulacaoleraceal* (POL) é uma planta suculenta comum em regiões de clima quente. Utilizada como planta medicinal em muitos países, seus principais componentes bioativos são os flavonóides, alcalóides, ácidos graxos, terpenóides e polissacarídeos, em comparação com outros vegetais de folhas verdes, contém a maior quantidade de ácidos graxos ômega-3, particularmente ácido alfa-linolênico Ele exibe atividades, antibacteriana, antiulcerogênica, anti-inflamatória, antioxidante e cicatrizante diminuindo o dano oxidativo através da modulação da enzima antioxidante do sangue e do fígado. A POL também inibe o fator de necrose tumoral-α induzindo produção de espécies reativas de oxigênio intracelular (ROS) em uma dose dependente (DARVISH et al., 2021; HUANG et al., 2018;).

*Rhodiola rósea* pertence à família de plantas *Crassulaceae* e gênero *Rhodiola* comumente encontrada em grandes altitudes no Ártico e regiões montanhosas em toda a Europa e Ásia. Seu uso medicinal é muito comum na Rússia, Escandinávia e muitos outros países para tratamento de depressão induzida por estresse e ansiedade, fadiga, anemia, impotência, infecções (incluindo constipações e gripe), câncer, distúrbios do sistema nervoso e dor de cabeça. Essa substância mostrou-se segura, sem efeitos colaterais e auxilia na hipersalivação (HUNG et al., 2011; SHEVTSOV et al., 2003; WING et al., 2003).

Óleo de *Melaleuca alternifolia*, também conhecido como óleo da árvore do chá, é um óleo essencial extraído principalmente das folhas de *Melaleuca alternifolia*, uma árvore semelhante a um arbusto nativa do norte de Nova Gales do Sul e da região sul de Queensland. O óleo da árvore do chá tem propriedades antimicrobianas e tem sido usado como remédio natural para uma variedade de problemas de pele. Há registros de que o enxaguante bucal composto por *Melaleuca alternifolia* foi efetivo no controle de *Candida albicans* oral resistente ao tratamento sistêmico com antifúngicos (JANDOUREK, VAISHAMPAYAN, VAZQUEZ, 1998; MARTIN & ERNST, 2003;).

A *alfarrobeira* (*Ceratonia siliqua*), também conhecida como Pão-de-São-João ou figueira-de-pitágoras é uma árvore de folha perene, comum na região mediterrânica, seu fruto é a alfarroba, de sabor adocicado. Sua farinha é rica em minerais, vitaminas e polifenóis que agem como antioxidante no organismo. Muito empregada na indústria como um espessante natural. Estudos com ingestão oral para controle de desordens sistêmicas mostraram que o produto foi bem tolerado pelos pacientes e esses suplementos antioxidantes podem controlar

e suprimir a produção de radicais livres (ABU HAFSA, IBRAHIM, HASSAN, 2017; AGHAJANI et al., 2020; AGRAWAL et al., 2011; COLLADO-MATEO et al., 2015).

O pantenol, também conhecido como dexpantenol ou pró-vitamina B5 (pois, converte-se em ácido pantotênico que é um importante componente da coenzima A) age como um agente eutrófico das mucosas e sua deficiência pode gerar descamação e despigmentação. Em contato com a pele ele irá estimular a proliferação celular e consequentemente acelerar a regeneração, aumentando a resistência das fibras colágenas. Tem propriedades umectantes de ação profunda (BURAL et al., 2018).

O xilitol é um adoçante natural que pode ser encontrado em fibras de muitos vegetais como, por exemplo, milho, framboesa e ameixa. Obtido pela hidrogenação catalítica da xilose. Exibe ação antimicrobiana oral que vem sendo explorada por pesquisadores na área da odontologia. Estudos indicam que consegue inibir o crescimento de bactérias totais na saliva, controle de microrganismos orais patogênicos e melhora da saúde bucal (BADIA et al., 2020; TAKEUCHI et al., 2018).

A ureia é um metabólito endógeno que atrai e retém água no estrato córneo tecidual, através da regulação molecular, aumenta a função de uma barreira epidérmica e consegue auxiliar na proteção antimicrobiana, regulando a expressão gênica epidérmica. Alguns estudos evidenciam que, a rotina de cuidados corpóreos com produtos à base de ureia foi capaz de promover uma hidratação superior a essa camada quando comparada aos cuidados usuais (ADEMOLA et al., 2002; DANBY et al., 2014; GRETHER-BECK et al., 2012; LINDH & BRADLEY, 2015;). Em aplicação tópica oral, a ureia a 10%, demonstrou ter um efeito anti-xerostômico em pacientes com ardência bucal que resultou em melhora da fala, paladar, mastigação e deglutição (SILVA et al., 2014).

Os tocoferóis são uma classe de compostos químicos orgânicos que inclui quatro componentes, entre eles a vitamina E que é um poderoso antioxidante lipossolúvel que auxilia a proteção das membranas celulares. A aplicação tópica de um tocoferol com vitamina E + C em pacientes com xerostomia radioinduzida diminuiu o desconforto de fala prejudicada e dificuldade de mastigação, além de melhorar características orais com papéis protetores contra a xerostomia (PARK, SON & BAEK, 2012). Em um estudo conduzido por Chung et al., em 2016, onde os pacientes eram suplementados com complexo de vitamina C/E durante a radioterapia de cabeça e pescoço, apresentou resultados que sugerem que a suplementação exerce um efeito positivo diminuindo a xerostomia. Em pacientes com xerostomia induzida por polifarmácia ela se mostrou segura e eficaz no controle de sintomas (SHIP et al. 2007).

## 2.5. Qualidade de vida (QV)

Diante do crescente índice de sucesso das terapias antineoplásicas, aumento da sobrevida dos pacientes e a necessidade de oferecer assistência integral e humanizada, pesquisadores sugerem que a avaliação da QV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) seja incorporada à prática clínica. Atualmente não existe um instrumento padrão-ouro para avaliação da QV, porém, recomenda-se que o instrumento ideal seja curto, conciso, de fácil compreensão, autoaplicável pelos pacientes para reduzir a interferência do profissional de saúde, tenha baixo custo e tenha seus critérios de validação bem estabelecidos (FISHER, et al., 2003; GOMES, et al., 2020; ROGERS, et al., 2006; WAN, et al., 2011).

Os tratamentos oncológicos de CCP impactam na qualidade de vida dos pacientes devido à toxicidade das terapias, ao comprometimento de estruturas que podem sofrer cronicamente e as complicações impostas em aspectos psicossociais. É essencial saber o quanto os aspectos físicos e socioemocionais interferem na qualidade de vida dos pacientes. O University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL), apresenta validação psicométrica e cultural para o português brasileiro, e é um instrumento utilizado para mensurar o impacto da saúde bucal sobre a qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, considerando as variáveis: dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, ombro, paladar, saliva, humor, ansiedade, etc. (CURVO, 2021; DJAN, PENINGTON, 2013; OBA, et al. 2021; VARTANIAN, et al., 2006).

No Brasil, um estudo conduzido por Gomes et al., em 2020, comparou a aplicação de 3 questionários diferentes de qualidade de vida em uma população de 33 pacientes sobreviventes do câncer de cabeça e pescoço. Concluindo que os questionários UW-QOL, EORTC QLQ-C30/QLQ-H&N35 e FACT-H&N apresentaram correlações estatisticamente significativas na avaliação da qualidade de vida geral do paciente e nos domínios específicos Dor, Aparência, Atividade, Deglutição, Mastigação, Saliva, Humor e Ansiedade.

Van de Rijt et al., em uma revisão sistemática de 2019, ilustram a influência dos fatores de saúde oral na qualidade de vida de idosos, o conceito de saúde oral é baseado na perspectiva de que as condições orais podem impactar a autoimagem e autoestima causando outros problemas de saúde que podem desencorajar a interação social, gerar dor, estresse e depressão. Nessa revisão sistemática foram incluídos 68 trabalhos e a xerostomia foi citada como problemática em 10 trabalhos.

Uma revisão sistemática estimou a ocorrência da xerostomia em 22% da população e discuti sobre os impactos da xerostomia na experiência de cárie, na ocorrência de halitose e,

consequentemente o impacto da qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Além das manifestações bucais, a xerostomia pode impactar em outros aspectos, incluindo perda de apetite, desnutrição, dificuldade de comunicação interpessoal e interações sociais, podendo levar a depressão, afetando negativamente a vida diária dos doentes (AGOSTINI et al., 2018).

Nascimento, et al., 2019, relaciona negativamente a relação xerostomia e qualidade de vida, portanto, quanto maior o grau de xerostomia pior era a qualidade de vida desses pacientes. Nesse estudo utilizou-se o X.I. e o questionário de perfil de impacto de vida da saúde bucal (OHIP) em um grupo com 40 pacientes.

Uma meta-análise conduzida por Ge et al., 2020, que incluiu estudos com um total de 761 pacientes, demonstrou que os pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço apresentam um comprometimento na qualidade de vida, principalmente em relação ao sintoma de xerostomia. Diversos instrumentos foram relatados para verificar o comprometimento dos domínios que podem impactar na qualidade de vida desses pacientes e entre eles consta o questionário elaborado pela University of Washington (UW-QoL 4ª versão), específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, adaptado e validado para língua portuguesa (Anexo E), instrumento utilizado nesse estudo. Portanto, trata-se de um instrumento validado e de uso corrente.

# OBJETIVOS

# 3. Objetivos

## 3.1. Objetivo geral

Verificar o impacto do uso tópico do OnCare® Gel Oral da Oncosmetic® sobre os domínios da qualidade de vida dos pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço que sofrem com xerostomia.

## 3.2. Objetivos específicos

- Comparar a utilização do OnCare® Gel Oral da Oncosmetic® com o gel sem fórmula de hidratação;

- Verificar o impacto da utilização de terapias umectantes e hidratantes sobre a hipofunção salivar.

## 4. Pacientes e Métodos

### 4.1. Desenho do estudo

Este estudo foi randomizado aleatoriamente, através de um sorteio manual, duplo cego e paralelo com dois braços de intervenção onde um grupo utilizava o gel oral OnCare® (com fórmula de hidratação) e outro grupo utilizava o gel sem fórmula de hidratação. O estudo seguiu as recomendações do Consolidated Standards of Reporting Trials 2010 (CONSORT 2010; GAGNIER et al., 2006).

### 4.1.2. Local do estudo, Considerações Éticas e Recrutamento

Este estudo foi conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto após ser aprovado pelo respectivo Comitê de Ética em Pesquisa CAAE: 96864918.0.0000.5440 e indexado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, REBEC, UTN code: U1111-1230-8131. Os pacientes incluídos foram recrutados nos seguintes ambulatórios, Radioterapia de Cabeça e Pescoço, Prevenção de Câncer de Boca e Estomatologia (PCBE), Oncologia de Câncer de Cabeça e Pescoço e nos ambulatórios da Odontologia e Estomatologia. O recrutamento iniciou-se em agosto de 2019, interrompido em março de 2020 devido à pandemia de coronavírus e reiniciado em outubro de 2021 com coleta até março de 2022. O convite para participação foi realizado pessoalmente ou por contato telefônico.

### 4.1.3. Critérios de inclusão

Foram aceitos: indivíduos de ambos os sexos, adultos ou idosos, com idade acima de 18 anos que tinham diagnóstico de neoplasia maligna em região de cabeça e pescoço e receberam tratamento radioterápico com término no mínimo três meses e no máximo três anos e com doses maiores que 50Gy e queixa de xerostomia.

### 4.1.4. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram pacientes com Síndrome de Sjögren, Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), Hepatite B e C, HIV, sarcoidose e outras doenças dos tecidos de conexão. Foram também excluídos os indivíduos que apresentarem indisposição física ou mental no ato do exame.

### 4.1.5. Caracterização da amostra

Considerando ser um estudo randomizado, experimental duplo cego e controlado por um gel sem formulação ativa, assumindo uma melhora na qualidade de vida avaliada através do

UW-QoL (4ª versão), o poder seria de 95% em uma amostra com 14 participantes, no nosso estudo foram incluídos 46 participantes (G Power Software).

Através de levantamento de dados eletrônicos institucionais verificou-se junto ao serviço de radioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP o número total de pacientes que irradiaram a região de cabeça e pescoço nos anos de 2016 a 2021 (tabela 1). Nesse conjunto de dados havia o registro, nome, local de irradiação, tipo de radioterapia e o período em que o paciente fora submetido ao tratamento. Sendo um dos métodos utilizados para identificar, contatar os pacientes e convidá-los para participar do estudo.

**Tabela 1** - Pacientes que receberam radioterapia no serviço do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto -USP no período de 05/01/2016 a 07/07/2021.

| Sitio Irradiado | N |
|---|---|
| Laringe | 144 |
| Cavidade Oral | 295 |
| Glândula Salivar | 29 |
| Região Cervical | 51 |
| Crânio | 404 |
| Hipofaringe | 44 |
| Pele/Face/Lábio | 58 |
| Orofaringe | 65 |
| Nasofaringe | 57 |
| Seios Paranasais | 24 |
| Outros | 95 |
| **Total** | **1266** |

Outra forma de recrutamento dos pacientes foi a checagem das agendas de consultas institucionais no serviço de odontologia, oncologia e cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Após a revisão das agendas de consultas, os registros dos pacientes eram checados manualmente no sistema, era identificado se aquele paciente tinha recebido radioterapia na região da cabeça e pescoço, além de outras informações que pudessem indicar que ele preencheria os critérios de elegibilidade. Então esse paciente era abordado presencialmente ou por contato telefônico e convidado a participar do estudo caso apresentasse a queixa de xerostomia.

## 4.2. Metodologia

### 4.2.1. Estadiamento tumoral

Os tumores são estadiados segundo o sistema TNM (EISENBERG, 2004) (Tabela 2). Para a definição do tamanho tumoral, presença de metástase cervical e metástase a distância, foram consideradas as informações obtidas através da peça cirúrgica e dos exames de imagem, com preferência pela primeira sempre que possível (casos com remoção completa da lesão "T" e esvaziamento cervical "N"). Para análise dos resultados o estadiamento foi agrupado em I–II definido como estágio inicial e III-IV definido como estágio avançado. Para tumores sincrônicos, foi considerado o de estadiamento mais avançado.

**Tabela 2 -** Grupamento por Estádios, conforme a União Internacional Contra o Câncer (UICC).

| Estádio | T | N | M |
|---|---|---|---|
| **0** | Tis | N0 | M0 |
| **I** | T1 | N0 | M0 |
| **II** | T2 | N0 | M0 |
| **III** | T1, T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0, N1 | M0 |
| **IVA** | T1, T2, T3 | N2 | M0 |
| | T4a | N0, N1, N2 | M0 |
| **IVB** | Qualquer T | N3 | M0 |
| | T4b | Qualquer N | M0 |
| **IVC** | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

### 4.2.2. Localização tumoral

Para a determinação da localização os tumores foram agrupados em 3 (três) áreas de conforme as regiões irradiadas para cada sítio tumoral, do seguinte modo: 1. Boca: língua (2/3 anteriores), trígono retromolar, assoalho de boca, gengiva e mucosa jugal; 2. Orofaringe: base de língua, palato mole, amígdala e parede posterior da orofaringe; 3. Outros: hipofaringe, laringe, cervical baixo, nasofaringe, seio maxilar, mento e tumor primário oculto.

### 4.2.3. Desempenho corporal

Para avaliar o desempenho dos pacientes e o contexto de sua saúde geral foi aplicada a escala de Karnofsky performance status (tabela 6), classificados conforme as atividades que

os pacientes e seus acompanhantes relatavam conseguirem realizar cotidianamente, complementados pela percepção da avaliadora (LEWANDOWSKA et al., 2020; YILDIZ et al., 2019). Além disso, foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) obtido pelo cálculo do peso em quilograma dividido pela altura em metros elevados ao quadrado. Nesse índice admite-se que as pessoas são classificadas como "abaixo do peso" (IMC < 18,5), "peso normal" (18,5–24,9), "sobrepeso" (25,0–29,9) e "obeso" (≥30,0) (ANIULIS et al, 2022).

**Quadro 1.** Escala de Karnofsky performance status

| | | |
|---|---|---|
| Apto para atividades normais e trabalho;<br>Nenhum cuidado especial é necessário. | 100 | Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença |
| | 90 | Capacitado para atividades normais. Pequenos sinais e sintomas. |
| | 80 | Atividade normal com esforço. Alguns sinais e sintomas de doença. |
| Inapto para o trabalho; apto para viver em casa e cuidar de muitas de suas necessidades. As quantidades de assistência e suporte necessários são bastante variáveis. | 70 | Cuidados para si, incapaz para seguir com atividades normais ou trabalho ativo. |
| | 60 | Requer ajuda ocasional, porém apto a cuidar de muitas de suas necessidades pessoais. |
| | 50 | Requer ajuda considerável e frequente assistência médica ou especializada. |
| Inapto para cuidar de si mesmo; requer cuidados hospitalares ou equivalentes especializados; doença pode estar progredindo rapidamente. | 40 | Incapacitado; requer cuidado especial e assistência. |
| | 30 | Severamente incapacitado; admissão hospitalar é indicada, mas a morte não é iminente. |
| | 20 | Muito doente; admissão hospitalar é necessária, necessitando de terapia e cuidados intensivos. |
| | 10 | Moribundo; processo de fatalidade progredindo rapidamente. |
| | 0 | Morte. |

Fonte: Karnofsky, DA, Burchenal, JH, 1949.

### 4.3. Exame oral

O exame odontológico foi realizado em ambiente calmo com boa iluminação, com auxílio de um kit clínico composto por espelho intraoral e sonda periodontal Trinity 62, OMS. As informações foram dispostas no formulário odontológico (apêndice C) que incluía informações clínicas odontológicas tais como: hábitos alimentares, com dados de frequência de hidratação e utilização de outras bebidas para hidratação, consumo de alimentos açucarados, edentulismo e reabilitação oral, presença de alterações orais, condição de higiene oral, saúde periodontal, presença da doença cárie, presença de outras lesões orais ou variação da normalidade, pH, taxa de fluxo salivar não estimulado e LENT SOMA.

### 4.3.1. Hábitos alimentares e de hidratação

Em T0 os pacientes eram questionados se consumiam ou não alimentos açucarados. Sobre a hidratação, eles eram solicitados a informar a quantidade de água que ingeriam diariamente e se faziam uso ou não de outros produtos para hidratação, bem como a frequência de ingestão. Os pacientes também foram questionados quanto a utilização, frequência e tipo de substitutos salivares e durante o período do estudo foram orientados a utilizar somente o produto fornecido como substituto salivar (apêndice C).

### 4.3.2. Hábitos de higiene oral, edentulismo e reabilitação

A avaliação do edentulismo foi realizada em ambiente claro e iluminado, a cavidade oral era dividida em arcos, superior e inferior. O paciente poderia ser classificado como dentado total, dentado parcial ou desdentado total e a reabilitação foi descrita como prótese fixa, prótese parcial removível ou prótese total removível. Quanto aos hábitos de higiene oral, o paciente era questionado se realizava escovação, uso de fio dental, uso de enxaguatórios bucais e outros produtos fluoretados e sua frequência. A higiene oral foi classificada como satisfatória ou insatisfatória segundo avaliação da pesquisadora (apêndice C).

### 4.3.3. Alterações orais e lesões secundárias ou variação da normalidade

As alterações orais eram baseadas em sintomas relatados pelos pacientes na avaliação inicial, T0, durante o questionário e observação clínica da pesquisadora. Essas alterações incluíram ardência, xerostomia, ageusia, disgeusia, disfagia, odinofagia, mucosite, trismo, infecções fúngicas, infecções bacterianas, infecções virais.

Para documentação, avaliação de lesões orais e complementação da citologia esfoliativa para o diagnóstico de candidíase oral, foi realizada uma sequência de fotografias da cavidade oral tiradas todas na mesma sequência: vista frontal, mucosa jugal bilateral, borda lateral de língua bilateral e dorso lingual.

### 4.3.4. Doença Periodontal

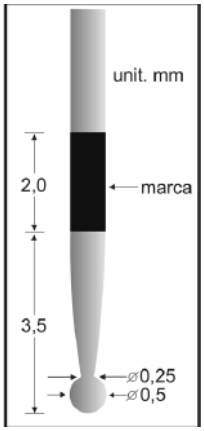
A existência de doença periodontal foi mensurada através da Avaliação Periodontal Simplificada (PSR), de acordo com alterações clínicas do paciente Santos Jr. et al., 2002. No PSR, a boca é dividida em seis sextantes e as mensurações foram efetivadas com sondas periodontais da marca Trinity do tipo 62 da OMS. Esta sonda possui ponta esférica de 0,5 mm de diâmetro e faixa colorida entre as medidas de 3,5 e 5,5 mm, permitindo a identificação de bolsas periodontais nessa faixa de profundidade (Figura 2). Os dados foram coletados e

classificados conforme o quadro 1 e registrados no RedCap, anexo C (SILLNESS E LOE, 1964).

**Quadro 2.** Critérios clínicos de definição de scores (PSR).

| Score | PSR |
|---|---|
| 0 | Faixa colorida totalmente visível, sem sangramento a sondagem, ausência de cálculo e excessos de margens restauradoras. |
| 1 | Faixa colorida totalmente visível, com sangramento a sondagem, ausência de cálculo e excessos de margens restauradoras |
| 2 | Faixa colorida totalmente visível, com sangramento a sondagem, presença de cálculo supra e/ou subgengival e/ou excessos de margens restauradoras. |
| 3 | Faixa colorida parcialmente visível, presença de bolsa de 3,5 a 5,5mm. |
| 4 | Faixa colorida não visível, presença de bolsa periodontal acima de 5,5mm. |
| * | A inserção deste código significa a presença de outros problemas como envolvimento de furcas, mobilidade, perda de gengiva inserida e recessão gengival acima de 3,5mm. |

**Figura 2 -** Sonda periodontal Trinity 62, OMS.



### 4.3.5. Índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D)

O CPO-D é um índice preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para mensurar e avaliar a existência de cárie dentária em grupos de indivíduos e seu valor representa a média de dentes cariados, perdidos e obturados em uma determinada população OMS, 1997 (Oral health surveys: basic methods. 4$^{th}$ ed, 1997). A abreviação CPO-D corresponde às condições clínicas dentárias, onde a letra C refere-se aos dentes cariados, P aos dentes perdidos, O aos dentes obturados (restaurados) e D significa dente. Para avaliação do CPO-D utiliza-se uma tabela que representa, numérica e individualmente, os dentes da cavidade oral, totalizando 32. Os dentes são avaliados de modo a acrescer um ponto a cada alteração supracitada, portanto, quanto mais pontos o indivíduo apresentar ao final da avaliação, maior experiência de cárie ele possui. Apêndice C (CAMPUS, et al. 2012).

### 4.4. Teste de pH

A cavidade oral é colonizada por diversas bactérias que quando em condições favoráveis são patogênicas aos tecidos duros. O pH crítico da cavidade oral que predispõe ao início da desmineralização dentária está abaixo 5,5 a 6,5. O pH da saliva foi verificado através de uma fita submersa na saliva desprezada, modelo McolorpHast (Figura 3) capaz de identificar um pH entre 2,0 e 9,0 onde são comparadas a coloração atingida após um período de 2 minutos submerso em saliva com as cores da embalagem, Fig. 5, e o registro foi realizado no RedCap, apêndice C sendo classificado como ideal (entre 6,8 - 7,2), ácido (<6,8) e alcalino (>7,2) (ALMSTÅHL; WIKSTRÖM; FAGERBERG-MOHLIN, 2008; JUNIOR e IZABEL 2019; LAZARO, et al., 1999).

**Figura 3** - Imagem da embalagem das tiras indicadoras de pH.

### 4.4.1. Avaliação da xerostomia

A avaliação da xerostomia foi realizada de forma objetiva e subjetiva na consulta inicial, T0, após duas, T15, e quatro semanas, T30, de cada terapia proposta. Para avaliação subjetiva da xerostomia foi aplicado questionário Xerostomia Inventory versão de 2011 adaptada e validada para língua portuguesa pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (XI-PL) (Apêndice D) (DA MATA, et al., 2012) antes e depois do tratamento e a avaliação objetiva foi realizada pela observação do pesquisador através da LENT SOMA scale em todos os tempos (Quadro 2). O questionário Xerostomia Inventory apresenta 11 questões acerca de aspectos sintomatológicos e comportamentais, onde o paciente pontua de 1 a 5 para cada item, com o escore total varia de 11 a 55, sendo que quanto mais próximo de 55, maior a intensidade da xerostomia (NASCIMENTO et al., 2019; PINTO et al., 2020).

**Quadro 3.** Grau objetivo de xerostomia conforme a escala de LENT SOMA.

| Grau | Descrições |
|---|---|
| 1 | Umidade normal |
| 2 | Saliva escassa |
| 3 | Ausência de umidade, pegajosa, saliva viscosa |
| 4 | Ausência de umidade, mucosa recoberta |

### 4.4.2. Fluxo salivar não estimulado

Para determinação do fluxo salivar foi utilizado o método de coleta não estimulado, onde os pacientes foram acomodados em uma sala iluminada e sentados em cadeira confortável. Previamente ao início da coleta, realizada após jejum mínimo de 2 horas, o paciente era orientado a deglutir toda saliva existente na cavidade bucal. A saliva coletada foi desprezada a cada 60 segundos, com orientação profissional, em um recipiente descartável, pré-pesado, até agregar o total de 5 minutos de coleta. Admitindo que 1gr=1ml, a expressão do fluxo salivar era em ml/min, considerando-se uma secreção maior de 0,3 ml/min como normal, entre 0,1 e 0,3 ml/min como hipossalivação leve e uma secreção menor de 0,1 ml/min como hipossalivação intensa (ALMSTÅHL; WIKSTRÖM; FAGERBERG-MOHLIN, 1999; VAN DER PUTTEN, et al., 2011; VILLA, 2015).

### 4.4.3. Qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida relacionada a condição bucal foi aplicado o questionário elaborado pela University of Washington (UW-QoL 4ª versão), específico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço, adaptado e validado para língua portuguesa (Anexo E). Aplicado antes (T0), durante (T15) e após completo o período proposto de terapia (T30). O UW-QoL é composto por variáveis que avaliam aspectos da qualidade de vida (QV), dessas variáveis 12 são relacionadas a áreas específicas da QV (dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, ombro, paladar, saliva, humor e ansiedade) os pacientes foram solicitados a escolher apenas uma opção (de ANDRADE et al., 2012; PUGH et al., 2017; ROGERS et al., 2002; ROGERS et al., 2010).

O questionário aborda o domínio que demonstrou ser o mais limitante nos últimos sete dias, em que o paciente poderia escolher até 3 opções entre as variáveis dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, ombro, paladar, saliva, humor e ansiedade (OBA et al., 2021; OTON-LEITE et al., 2012; PAGLIONI, 2019).

Havia 3 perguntas sobre questões globais relacionados à QV afetando a boca antes do diagnóstico de câncer, nos últimos 7 dias e avaliação da QV relacionada a fatores como relacionamento familiar/ amigos, espiritualidade e lazer pessoal. Havia uma questão aberta, onde o paciente poderia relatar outro assunto (médico ou não médico) que foi considerado importante para sua QV e que não tinha sido devidamente abordada em contatos anteriores. A pontuação foi escalada igualmente, dependendo no número de respostas para cada item, de modo que uma pontuação "0" representaria a pior resposta (maior impacto na QV), enquanto "100" representaria a melhor resposta possível. A escala obtida permitiu a avaliação de cada domínio da QV por meio de escores específicos. Isso também permitiu a integração de todas as medidas em um escore sintético geral para cada paciente, sendo 1200, a maior pontuação total possível (CHEN et al., 2014; GOMES et al., 2020).

### 4.4.4. Coleta de Dados

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando ferramentas de captura de dados eletrônicos REDCap hospedadas em https://research.fmrp.usp.br/, instalada em um tablet Samsung SM-T280. O REDCap (Research Electronic Data Capture) é uma plataforma de software segura, baseada na web, projetada para apoiar a captura de dados para estudos de pesquisa, fornecendo 1) uma interface intuitiva para captura de dados validados; 2) trilhas de auditoria para rastreamento de manipulação de dados e procedimentos de exportação; 3) procedimentos de exportação automatizados para downloads contínuos de dados para pacotes

estatísticos comuns; e 4) procedimentos para integração de dados e interoperabilidade com fontes externas.

### 4.5. Aplicação do gel umectante oral

A randomização aleatória foi realizada através de um sorteio manual, eram utilizadas duas letras correspondentes a cada grupo proposto e a cada novo indivíduo incluído na pesquisa, a pesquisadora responsável pela entrega do produto sorteava uma letra que correspondia a terapia proposta previamente identificada pela letra de forma cega, os pacientes também cegos foram alocados no grupo A e B e receberam o produto. No Grupo A o gel com fórmula de hidratação e no Grupo B gel sem a fórmula de hidratação. Para manter o cegamento do estudo as embalagens eram diferenciadas por letras (figura 4). O gel Oral Oncosmetic® (produto A) era composto por: Água, Sorbitol, Xilitol, Carboximetilcelulose, Extrato de Semente de Alfarrobeira (Ceratonia Siliqua) Hidrolizada, Pantenol, Biosacarídeo Gum-1, Extrato de Portulaca Oleracea, Ácido Caprilhidroxamico, Glicerina, Fosfato de Tocoferol e Laurimidipropionato Dissódico, Imidazolidinil Urea, Hialuronato de Sódio, Extrato de Rhodiola, Óleo de Melaleuca Alternifolia. O gel sem a fórmula de hidratação (produto B) era composto por: Água, Carboximetilcelulose, Caprilil Glicol, Ácido Caprilhidroxamico, Glicerina, Imidazolidinil Urea.

O tempo total do estudo foi de 30 dias, sendo que cada tratamento teve duração de 4 semanas, realizado avaliação do paciente a cada 2 semanas, conforme o fluxograma 2 (Figura 6) os procedimentos realizados em cada tempo estão descritos.

**Figura 4.** A. Fotografia das embalagens, B. Características dos géis.

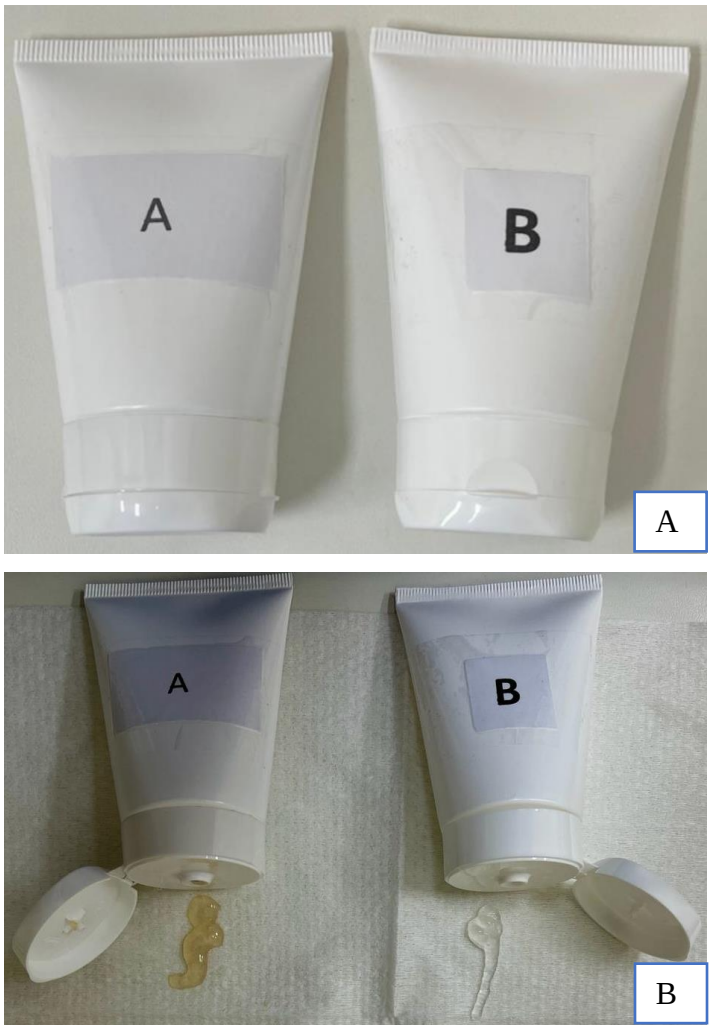
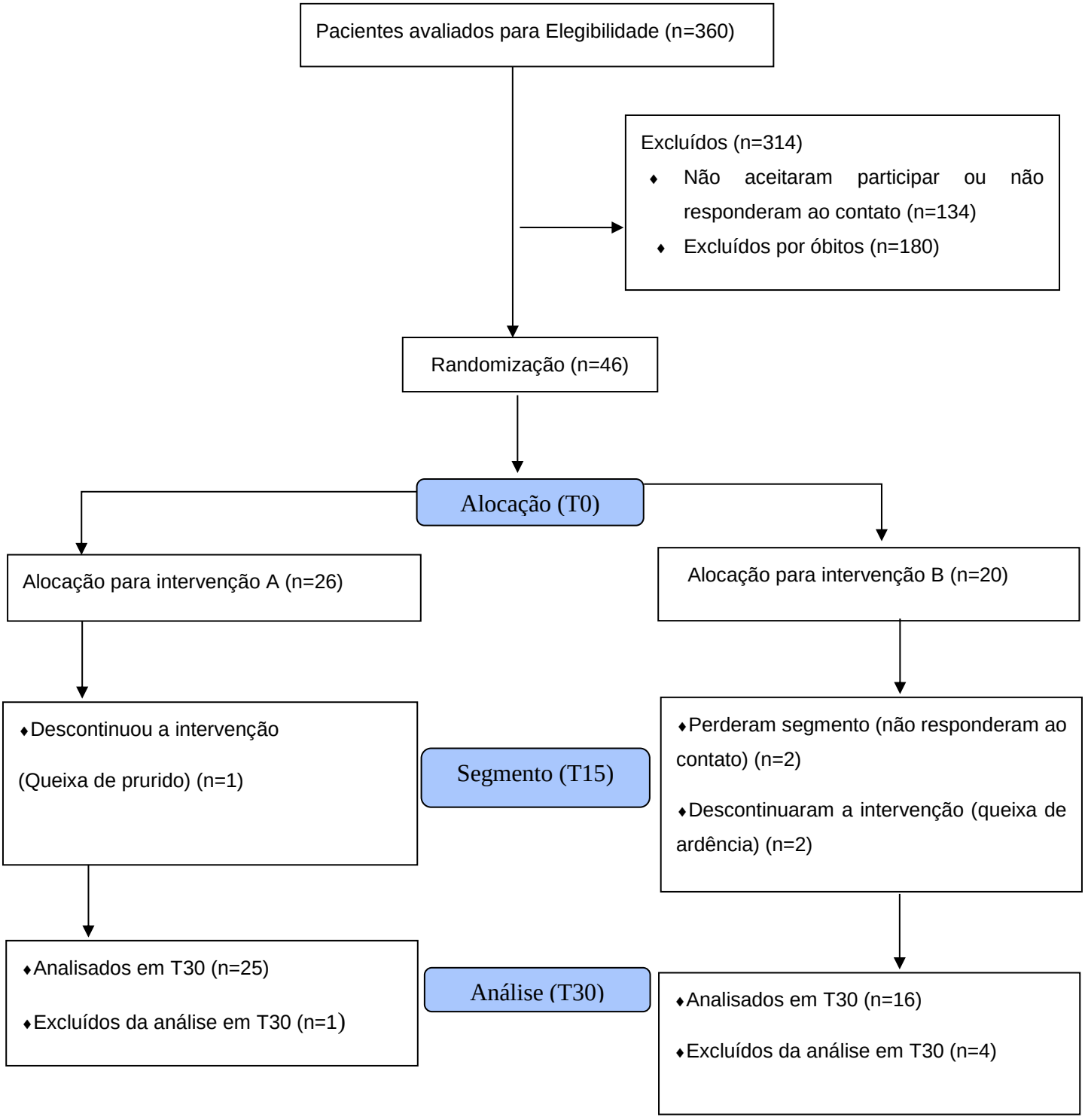
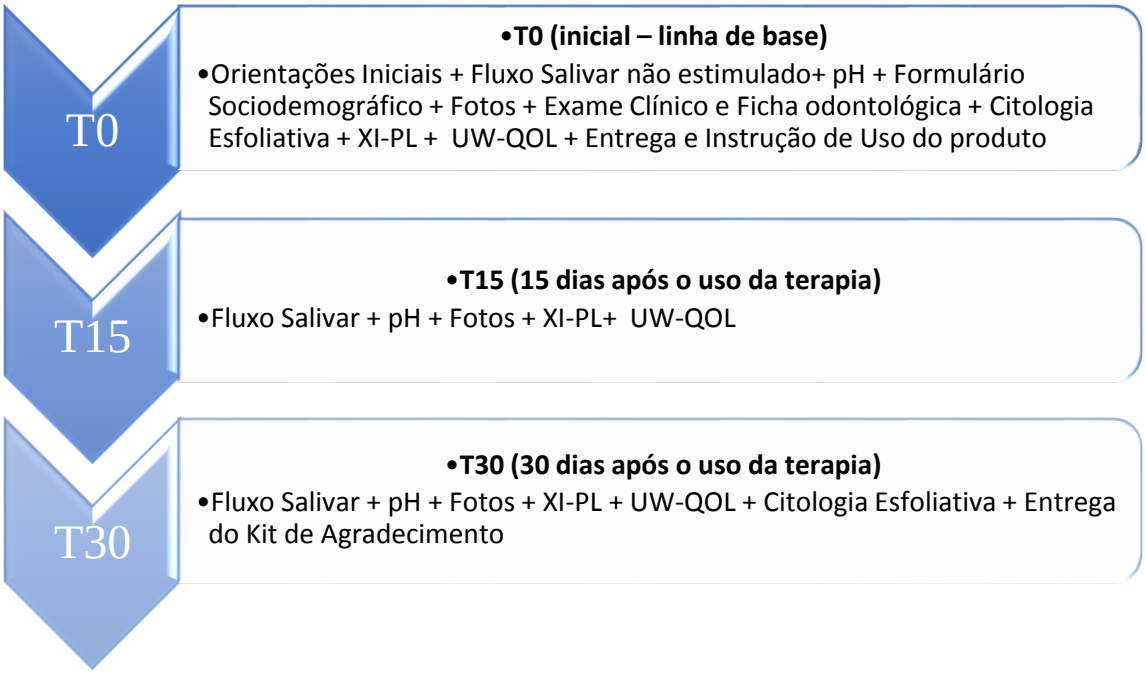


**Figura 5 -** Fluxograma de Randomização no modelo CONSORT - 2010



No grupo A foram incluídos 26 pacientes ao total e somente 1 (um) paciente desistiu em T15 referindo uma sensação de prurido de leve intensidade. No grupo B foram inclusos inicialmente 20 pacientes nesse grupo, 02 pacientes referiram sensação de ardência ao utilizar o produto em T15 e 02 não responderam ao contato perdendo segmento em T15 (Figura 5).

**Figura 6 -** Fluxograma dos tempos do estudo em ambos os grupos.




Os produtos foram entregues apenas pela pesquisadora do estudo em T0 e T15, sendo dadas as devidas orientações de utilização e armazenamento nessas etapas. Os participantes levavam o respectivo produto para casa (A ou B), sendo orientados a utilizar 0,5 g do gel, medidos em frasco medidor específico, passando por toda a mucosa 5 vezes ao dia por 30 dias, totalizando 150 aplicações que correspondia a 75g do produto. Foi entregue um guia ao paciente no início do estudo com orientações de uso, armazenamento, horários a serem usados e orientações gerais (Anexo A). Foi entregue um frasco do produto (40g) a cada retorno, sendo este pesado em uma balança para verificar se o uso do produto foi adequado.

A aplicação dos questionários e avaliação da xerostomia, XI-PL e UW-QoL, foi realizada pela pesquisadora treinada, assim como as demais análises clínicas e coleta de saliva para o fluxo salivar não estimulado. As informações foram registradas no aplicativo RedCap, instalado em um tablet cedido pela instituição para posterior extração dos dados e análise estatística. Ao final da terapia a empresa Oncosmetic® concedeu aos participantes como forma de agradecimento um kit contendo, Gel Dental Suavizante®, Solução Oral Hidratante®, OnCare Gel Oral®, Gel Refrescante® e Sabonete Hidratante®, Fig. 7.

**Figura 7 -** Kit de agradecimento Oncosmetic®.

### 4.5.1. Análise Estatística

Foi realizado teste de normalidade (Shapiro-Wilk) para as variáveis quantitativas. Como não se pode assumir distribuição normal para as variáveis, foi optado por realizar testes não paramétricos na amostra. Adotamos em todas as análises $p \leq 0{,}05$ como nível de significância.

Na análise das variáveis socioeconômicas, histórico de doença e tratamento e de condição de higiene oral, sintomas relatados, uso de próteses foram aplicados os testes Qui-Quadrado de Pearson e o teste Exato de Fisher. Para dose de radioterapia e CPO-D foi aplicado o teste de Mann-Whitney.

Para comparação do pH foi aplicado o teste de McNemar. Para comparar o LENT SOMA foi aplicado o teste de Wilcoxon.

Na análise de variação do fluxo salivar não estimulado foi aplicado o teste de Mann-Whitney comparado através do teste de Wilcoxon.

Comparação entre os tempos das questões no geral e para cada grupo: teste não-paramétrico de Friedman. Para comparação entre o T0 e T30 foi realizado o teste Wilcoxon com variação avaliada em teste de Mann-Whitney. Para comparar se ocorreu melhora em relação aos sintomas da xerostomia relatados no questionário X.I.- PL também foi calculada a diferença entre a pontuação inicial e em T30 (4 semanas após a utilização dos produtos) (MARIMUTHU et al., 2021).

Para análise do UW-QoL foi calculado pelo Teste de Wilcoxon. Os resultados também foram expressos em valores de percentil. Para comparação entre os valores médios das variáveis entre os grupos, considerando todos os tempos foi aplicado o teste-t (PAGLIONI, 2019)

Para determinação do tamanho do efeito foi calculado pela fórmula **r=z/(√N)**. A interpretação foi consoante com a classificação baseada em Cohen (1988).

O software utilizado para os cálculos e elaboração dos gráficos foi o IBM® SPSS Statistics versão 20 e os gráficos de barras foram confeccionados com programa Microsoft Excel® (Office 2019).

## 5. Resultados

No grupo A foram incluídos 26 pacientes, 14 do sexo masculino e 12 do sexo feminino com idade média de 63,19 anos (desvio padrão de 12,47); 2 pacientes eram tabagistas ativos, enquanto 17 eram ex-tabagistas e 7 declararam-se não tabagistas, em relação ao consumo de álcool 11 pacientes declararam-se não etilistas, 3 pacientes se declararam etilistas ativos e 12 declararam-se ex-etilistas. No grupo B foram incluídos 20 pacientes, 11 do sexo masculino e 9 do sexo feminino com idade média de 57,31 anos (desvio padrão 13,60 no grupo A e 9,91 no grupo B); 5 pacientes eram tabagistas ativos, enquanto 10 eram ex-tabagistas e 5 declararam-se não tabagistas, em relação ao etilismo 5 pacientes declararam-se etilistas ativos, 8 eram ex-etilista, enquanto 7 declararam-se não etilistas.

Em relação ao índice de massa corporal (IMC) e ao status de performance (KPS) no grupo A 2 pacientes estavam abaixo do peso ideal (< 18,5), 13 estavam com peso ideal (18,5 – 24,9), 8 estavam na faixa de sobrepeso (25,0 – 29,9) e 3 estavam na faixa de obeso (≥30,0). No grupo B 3 pacientes estavam abaixo do peso ideal (< 18,5), 11 estavam com peso ideal (18,5 – 24,9), 5 estavam na faixa de sobrepeso (25,0 – 29,9) e 1 estava na faixa de obeso (≥30,0).

Para avaliar o desempenho dos pacientes foi aplicada escala Karnofsky de performance status (KPS) sendo que no grupo A, 24 pacientes estavam aptos para atividades normais e trabalho, nenhum cuidado especial é necessário (KPS 100 – 80) e 2 pacientes inaptos para o trabalho, aptos a viver em casa e cuidar de muitas de suas necessidades com quantidades de assistência e suporte necessários variáveis (KPS 70 – 50). No grupo B, 19 pacientes estavam aptos para atividades normais e trabalho, nenhum cuidado especial é necessário (KPS 100 – 80) e 1 paciente inapto para o trabalho, apto a viver em casa e cuidar de muitas de suas necessidades com quantidades de assistência e suporte necessários variáveis (KPS 70 – 50).

Sobre as variáveis anteriormente citadas não foi encontrado nenhuma diferença estatística, demonstrando a homogeneidade entre os grupos.

**Tabela 3** - Distribuição das características sociodemográficas dos participantes.

| Variável | Grupo A (n=26) | Grupo B (n=20) | Total (n=46) | Valor-p |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Sexo | | | | 0,930[1] |
| Feminino | 12 (46,2%) | 9 (45,0%) | 21 (45,7%) | |
| Masculino | 14 (53,8%) | 11 (56,0%) | 25 (54,3%) | |
| Idade | | | | 0,322[1] |
| Até 60 anos | 8 (30,8%) | 9 (45,0%) | 17 (37,0%) | |
| ≥60 anos | 18 (69,2%) | 11 (55,0%) | 29 (63,0%) | |
| Tabagismo ativo | | | | 0,213[2] |
| Não | 24 (92,3%) | 15 (75,0%) | 39 (84,8%) | |
| Sim | 2 (7,7%) | 5 (25%) | 7 (15,2%) | |
| Etilismo ativo | | | | 0,267[2] |
| Não | 23 (88,5%) | 15 (75%) | 38 (82,6%) | |
| Sim | 3 (11,5%) | 5 (25%) | 8 (17,4%) | |
| IMC | | | | 0,667[1] |
| Até 24,9 | 18 (69,2%) | 15 (75,0%) | 33 (71,7%) | |
| 25 ou mais | 8 (30,0%) | 5 (25,0%) | 13 (28,3%) | |
| KPS | | | | 1,000[2] |
| 80% ou menos | 5 (19,2%) | 3 (15,0%) | 8 (17,4%) | |
| 90 a 100% | 21 (80,8%) | 17 (85%) | 38 (82,6%) | |
| Estadiamento | | | | 1,000[2] |
| Inicial (I e II) | 1 (3,8%) | 1 (5,0%) | 2 (4,3%) | |
| Avançado (III e IV) | 25 (96,2%) | 19 (95,0%) | 44 (95,7%) | |
| Sítio do tumor primário | | | | 0,335[1] |
| Boca | 12 (46,2%) | 11 (55,0%) | 23 (50,0%) | |
| Orofaringe | 7 (26,9%) | 7 (35,0%) | 14 (30,4%) | |
| Outros | 7 (26,9%) | 2 (10,0%) | 9 (19,6%) | |
| Cirurgia (tumor primário) | | | | 0,334[1] |
| Não | 10 (38,5%) | 5 (25,0%) | 15 (32,6%) | |
| Sim | 16 (61,5%) | 15 (75,0%) | 31 (67,4%) | |
| Esvaziamento cervical | | | | 0,978[1] |
| Não | 9 (34,6%) | 7 (35,0%) | 16 (34,8%) | |
| Sim | 17 (65,4%) | 13 (65,0%) | 30 (65,2%) | |
| Quimioterapia | | | | 0,275[1] |
| Não | 9 (34,6%) | 4 (20,0%) | 13 (28,3%) | |
| Sim | 17 (65,4%) | 16 (80,0%) | 33 (71,7%) | |
| Tipo de radioterapia | | | | 0,684[2] |
| Convencional ou conformacional | 4 (15,4%) | 2 (10,0%) | 6 (13,0%) | |
| IMRT | 22 (84,6%) | 18 (90,0%) | 40 (87%) | |
| | Mediana (P25 – P50) | | Mediana (P25 – P50) | |
| Dose total da radioterapia | 6.400 (5.744 – 6.500) | | 6.400 (5.600 – 6.996) | 0,624[3] |

Legendas: Índice de Massa Corpórea, IMC; Karnofsky Performance Status Scale, KPS; [1]- Teste Qui-Quadrado de Pearson; [2]- Teste Exato de Fisher; [3]- Teste de Mann-Whitney; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.

### 5.1 Hábitos alimentares e de hidratação

Em média os pacientes do grupo A relataram consumir diariamente em cerca de 2380 ml de água, sendo o consumo mínimo de 500 ml e o máximo de 3000 ml, no grupo B o consumo médio referido foi de 1910 ml de água, sendo o consumo mínimo de 500 ml e o máximo de 3000 ml. Apesar de alguns participantes relatarem ser etilistas ativos, em ambos os grupos eles não informaram o consumo de bebidas alcoólicas durante o questionário de hábitos de hidratação, somente um participante no grupo A referiu ingerir diariamente cerveja.

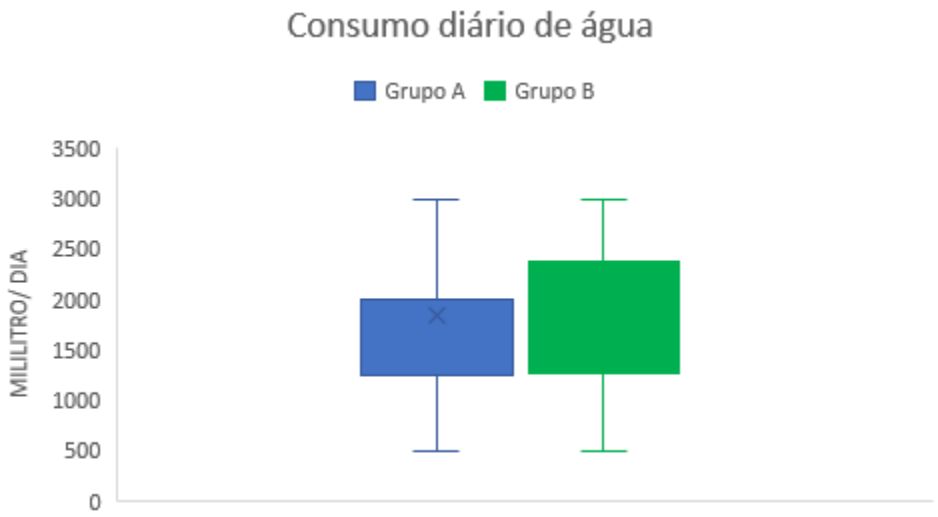
**Tabela 4 -** Consumo de alimentos açucarados em avaliação inicial T0, consumo de outros produtos para hidratação (bebidas) e os outros produtos de hidratação mais relatados em cada grupo, descrição do uso de substitutos salivares em ambos os grupos

| | **Grupo A** | | **Grupo B** | | **Total** | | **Valor - *P*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | % | **n** | **(%)** | **(n=46)** | % | |
| **Consumo de açúcares** | | | | | | | 0,22[1] |
| Sim | 15 | 57,6 | 15 | 75 | 30 | 65,2 | |
| Não | 11 | 42,3 | 5 | 25 | 16 | 35,8 | |
| **Consumo de outros líquidos** | | | | | | | 0,42[1] |
| Sim | 22 | 84,6 | 15 | 75 | 37 | 80,4 | |
| Não | 04 | 15,3 | 5 | 25 | 9 | 19,6 | |
| **Outros produtos para hidratação** | | | | | | | |
| Suco | - | - | 6 | 30 | 6 | 13,0 | |
| Água de coco | 1 | 3,8 | 1 | 5 | 2 | 4,3 | |
| Vitamina | 5 | 19,2 | 6 | 30 | 11 | 23,9 | |
| Refrigerante | 4 | 15,3 | 3 | 15 | 7 | 15,2 | |
| Leite | 2 | 7,6 | 1 | 5 | 3 | 6,5 | |
| Suplemento | 2 | 7,6 | - | - | 2 | 4,3 | |
| Cerveja | 1 | 3,8 | - | - | 1 | 2,1 | |
| **Substitutos salivares** | | | | | | | 0,71[1] |
| Sim | 5 | 19,2 | 3 | 15 | 8 | 17,3 | |
| Não | 21 | 76,9 | 17 | 85 | 38 | 82,7 | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tipos** | | | | | | |
| Manipulada | 2 | 7,6 | 1 | 5 | 3 | 6,5 |
| Comercial | 2 | 7,6 | 2 | 10 | 4 | 8,6 |
| Goma | 1 | 3,8 | - | - | 1 | 2,1 |

Legenda: [1] Teste Qui-Quadrado de Pearson

**Figura 8 –** Ilustração gráfica de consumo diário de água




### 5.2. Edentulismo, reabilitação e hábitos de higiene oral

Alguns pacientes eram totalmente desdentados, nesses casos foi questionado se eles realizavam a escovação da língua e higienização da mucosa oral. No grupo A, 6 pacientes referiram realizar bochechos com enxaguantes bucais comerciais ou com água, 5 pacientes referiram utilizar enxaguante de fluoreto de sódio, 1 paciente referiu utilizar enxaguante bucal de clorexidina, 1 paciente referiu utilizar nistatina e 1 paciente referiu realizar bochecho com enxaguante bucal com benzidamida. No grupo B, 2 pacientes referiram realizar bochechos com enxaguantes bucais comerciais, 5 pacientes referiram utilizar enxaguante de fluoreto de sódio, 2 pacientes referiram utilizar enxaguante bucal de clorexidina, 1 paciente referiu utilizar nistatina e 1 paciente referiu realizar bochecho com água bicarbonatada.

**Tabela 5 -** Descrição do edentulismo, reabilitação e condição de higiene oral

| | **Grupo A (n=26)** | **Grupo B (n=20)** | **Total (n=46)** | **Valor-p** |
|---|---|---|---|---|
| | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | |
| Dentição – arco superior | | | | 0,287[1] |
| Dentado total | 6 (23,1%) | 3 (15,0%) | 9 (19,6%) | |
| Dentado parcial | 6 (23,1%) | 9 (45,0%) | 15 (32,6%) | |
| Desdentado total | 14 (53,8%) | 8 (40,0%) | 22 (47,8%) | |
| Prótese - arco superior | | | | - |
| Prótese fixa | 2 (22,2%) | 1 (11,1%) | 3 (16,7%) | |
| Prótese parcial removível | 3 (33,3%) | 5 (55,6%) | 8 (44,4%) | |
| Prótese total removível | 4 (44,4%) | 3 (33,3%) | 7 (38,9%) | |
| Dentição – arco inferior | | | | **0,048[1]** |
| Dentado total | 3 (11,5%) | 1 (5,0%) | 4 (8,7%) | |
| Dentado parcial | 10 (38,5%) | 15 (75,0%) | 25 (54,3%) | |
| Desdentado total | 13 (50,0%) | 4 (20,0%) | 17 (37,0%) | |
| Prótese - arco inferior | | | | - |
| Prótese fixa | 0 (0,0%) | 1 (14,3%) | 1 (7,7%) | |
| Prótese parcial removível | 3 (50,0%) | 6 (85,75) | 9 (69,2%) | |
| Prótese total removível | 3 (50,0%) | 0 (0,0%) | 3 (23,1%) | |
| Higiene Oral | | | | 1,00[2] |
| Satisfatória | 3 (11,5%) | 3 (15,0%) | 6 (13,0%) | |
| Insatisfatória | 23 (88,5%) | 17 (85,0%) | 40 (87,0%) | |

[1]- *Teste Qui-Quadrado de Pearson*

[2]- *Teste Exato de Fisher*

**Tabela 6** - Descrição dos hábitos de higiene oral

| Hábitos de Higiene Oral | Grupo A (n=26) | Grupo A n (%) | Grupo B (n=20) | Grupo B n (%) | Total (n=46) | Total % | Valor-*p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Escovação Dentária** | | | | | | | 0,12[3] |
| Sim | 23 | 88,4 | 20 | 100 | 43 | 93,5 | |
| Não | 3 | 11,5 | 0 | 0,0 | 3 | 6,5 | |
| **Uso de fio dental** | | | | | | | 0,22[3] |
| Sim | 6 | 23,0 | 8 | 40,0 | 14 | 30,4 | |
| Não | 20 | 76,9 | 12 | 60,0 | 32 | 69,6 | |
| **Bochechos** | | | | | | | 0,94[3] |
| Sim | 14 | 53,8 | 11 | 55,0 | 25 | 54,4 | |
| Não | 12 | 46,1 | 9 | 45,0 | 21 | 45,6 | |
| **Tipos de Enxaguante** | | | | | | | 0,19[3] |
| Terapêuticos [1] | 8 | 30,7 | 9 | 45,0 | 17 | 36,9 | |
| Cosméticos [2] | 6 | 23,0 | 2 | 10,0 | 8 | 63,1 | |

Legendas: [1] Enxaguatórios como, por exemplo, Benzidamida, Clorexidina, Fluoreto de sódio; [2] Enxaguatórios como por exemplo: listerine© e cepacol©. [3] Teste Qui-Quadrado de Pearson

### 5.3. Alterações orais, lesões ou variações da normalidade, condição periodontal e dentária

No grupo A, 2 pacientes apresentavam lesão maligna na cavidade oral no momento da avaliação inicial. Clinicamente, 2 pacientes do grupo A apresentavam sinais de infecção fúngica e no grupo B, 4 pacientes apresentavam achado característicos de infecção fúngica. Quanto a saúde periodontal, o grupo A apresentou os melhores indicadores de saúde periodontal, porém foi no grupo A que ocorreu a maior taxa de perda dentária por cárie.

**Tabela 7 -** Descrição das alterações orais em ambos os grupos na avaliação inicial e da condição periodontal avaliada através do PSR.

| **Avaliação em T0** | **Grupo A (n=26)** | **Grupo B (n=20)** | **Total (n=46)** | **Valor-p** |
|---|---|---|---|---|
| | **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** | |
| Ardência | | | | **0,010[1]** |
| Não | 15 (57,7%) | 4 (20,0%) | 19 (41,3%) | |
| Sim | 11 (42,3%) | 16 (80,0%) | 27 (58,7%) | |
| Ageusia | | | | 0,682[2] |
| Não | 23 (88,5%) | 16 (80,0%) | 39 (84,8%) | |
| Sim | 3 (11,5%) | 4 (20,0%) | 7 (15,2%) | |
| Disgeusia | | | | 0,676[1] |
| Não | 14 (53,8%) | 12 (60,0%) | 26 (56,6%) | |
| Sim | 12 (46,2%) | 8 (40,0%) | 20 (43,5%) | |
| Disfagia | | | | **0,002[1]** |
| Não | 9 (34,6%) | 16 (80,0%) | 25 (54,3%) | |
| Sim | 17 (65,4%) | 4 (20,0%) | 21 (45,7%) | |
| Odinofagia | | | | 0,151[1] |
| Não | 19 (73,1%) | 18 (90,0%) | 37 (80,4%) | |
| Sim | 7 (26,9%) | 2 (10,0%) | 9 (19,6%) | |
| Trismo | | | | 0,762[1] |
| Não | 18 (69,2%) | 13 (65,0%) | 31 (67,4%) | |
| Sim | 8 (30,8%) | 7 (35,0%) | 15 (32,6%) | |
| Infecção fúngica | | | | 0,380[2] |
| Não | 24 (92,3%) | 16 (80,0%) | 40 (87,0%) | |
| Sim | 2 (7,7%) | 4 (20,0%) | 6 (13,0%) | |
| Infecção bacteriana | | | | - |
| Não | 26 (100,0%) | 20 (100,0%) | 46 (100,0%) | |
| Sim | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (71,7%) | |
| Infecção viral | | | | 1,000[2] |
| Não | 24 (92,3%) | 18 (90,0%) | 42 (91,3%) | |
| Sim | 2 (7,7%) | 2 (10,0%) | 4 (8,7%) | |
| Lesão ao exame | | | | 0,495[2] |
| Não | 23 (91,0%) | 20 (100,0%) | 43 (95,6%) | |
| Sim | 3 (9,0%) | 0 (0,0%) | 3 (4,4%) | |
| PSR | | | | **0,032[3]** |
| 0 | 13 (50,0%) | 5 (25,0%) | 18 (39,1%) | |
| 1 | 1 (3,8%) | 1 (5,0%) | 2 (4,3%) | |
| 2 | 11 (42,3%) | 9 (45,0%) | 20 (43,5%) | |
| 3 | 1 (3,8%) | 4 (20,0%) | 5 (10,9%) | |
| 4 | 0 (0,0%) | 1 (5,0%) | 1 (2,2%) | |
| CPOD* | | | | 0,681[3] |
| | 23,5 | 23,1 | 23,0 | |

*[1]- Teste Qui-Quadrado de Pearson*

*[2]- Teste Exato de Fisher*

*[3]- Teste de Mann-Whitney*

** - CPOD consiste no valor de dentes cariados perdidos e obturados dividido pelo número de indivíduos*

### 5.4. Hipofunção salivar

A hipofunção salivar foi avaliada através do pH, LENT SOMA, fluxo salivar não estimulado e do questionário XI-PL.

Na diferença entre os tempos final (T30) e inicial (T0), avaliada no questionário X.I.-PL entende-se que os valores negativos representam uma diminuição dos sintomas, após a utilização dos produtos.

Avaliação do pH da cavidade oral, descrito como pH ácido (<6,8), ideal (entre 6,8 e 7,2) e alcalino (>7,2). Nenhum participante apresentou pH alcalino.

**Tabela 8 -** Descrição do pH e LENT SOMA em ambos os grupos avaliados em T0 e T30.

| **Avaliação do pH** | **T0 (n=46) n (%)** | **T30 (n=41) n (%)** | **Valor-p*** |
|---|---|---|---|
| Grupo A | | | |
| pH ideal | 7 (26,9%) | 9 (34,0%) | 0,727[1] |
| pH ácido | 19 (73,1%) | 16 (64,0%) | |
| Grupo B | | | |
| pH ideal | 5 (25,0%) | 7 (43,8%) | 0,625[1] |
| pH ácido | 15 (75,0%) | 9 (56,3%) | |
| Avaliação do LENT SOMA | | | |
| Grupo A | | | |
| LENT SOMA 1 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0,153[2] |
| LENT SOMA 2 | 5 (19,2%) | 9 (36,0%) | |
| LENT SOMA 3 | 15 (57,7%) | 13 (52%) | |
| LENT SOMA 4 | 6 (23,1%) | 3 (12,0%) | |
| Grupo B | | | |
| LENT SOMA 1 | 1 (5,0%) | 3 (18,8%) | 0,399[2] |
| LENT SOMA 2 | 5 (25,0%) | 5 (31,3%) | |
| LENT SOMA 3 | 9 (45,0%) | 6 (37,5%) | |
| LENT SOMA 4 | 5 (25,0%) | 2 (12,5%) | |

[1]- *Teste de McNemar*

[2]- *Teste de Wilcoxon*

**Tabela 9** - Análise comparativa do fluxo salivar não estimulado

| Variação do fluxo salivar (ml/min) | Grupo A<br>Mediana (P25 - P75) | Grupo B<br>Mediana (P12 - P75) | Valor-p* |
|---|---|---|---|
| Análise independente | | | |
| T30 – T0 | 0,00 (-0,1 – 0,06) | 0,00 (-0,27 – 0,12) | 0,317[1] |
| Análise pareada | | | |
| T0 | 0,00 (0,00 – 0,06) | 0,04 (0,00 – 0,17) | 0,243[1] |
| T30 | 0,00 (0,00 – 0,09) | 0,08 (0,00 – 0,21) | 0,286[1] |

*[1] - Teste de Mann-Whitney*

*Legenda – P25: Percentil 25; P75: Percentil 75.*

**Figura 9.** Ilustração gráfica da diferença da pontuação entre T30 e T0 no questionário X.I. – PL, comparação entre os grupos.

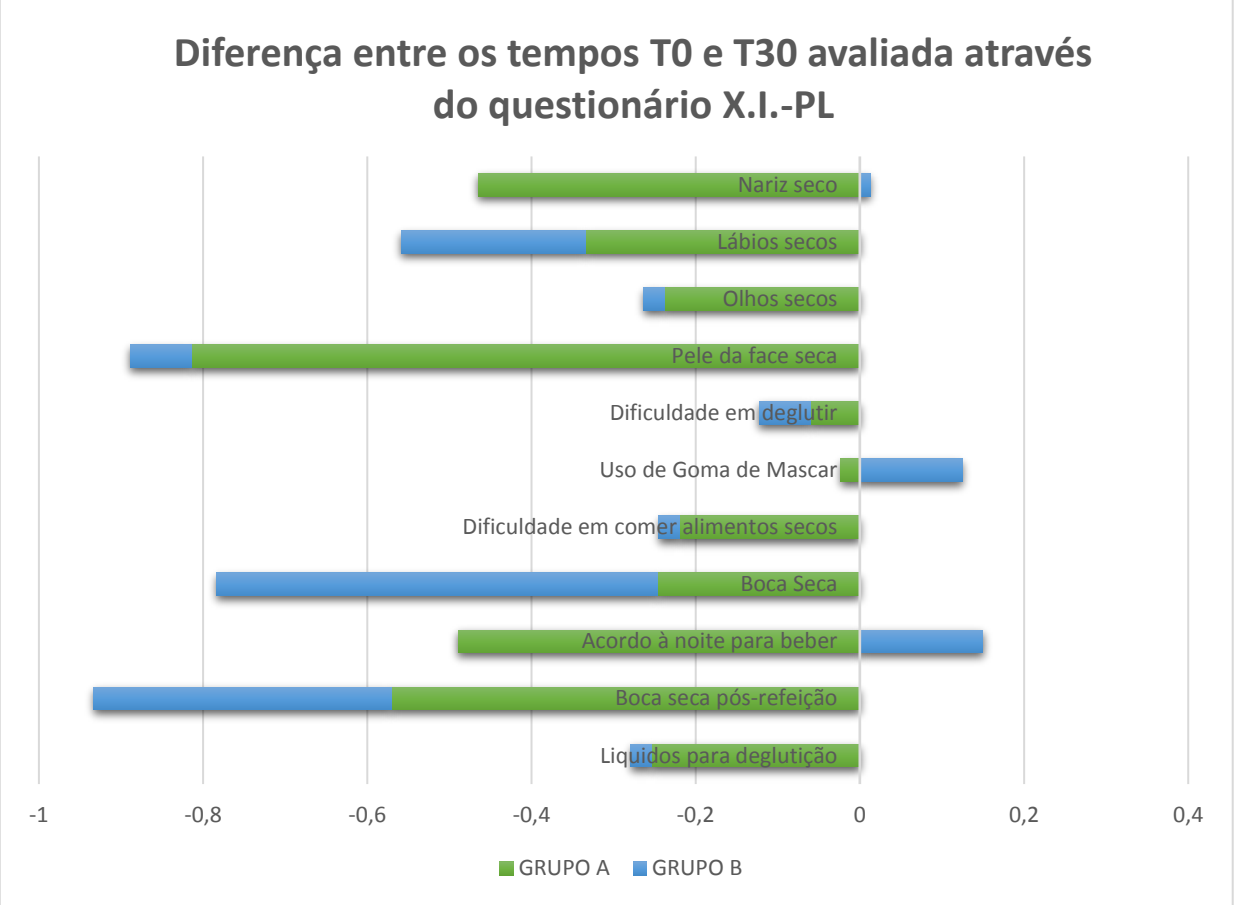


**Tabela 10** - Descrição dos resultados do questionário Xerostomia Inventory versão adaptada ao português (XI-PL) nos grupos A e B.

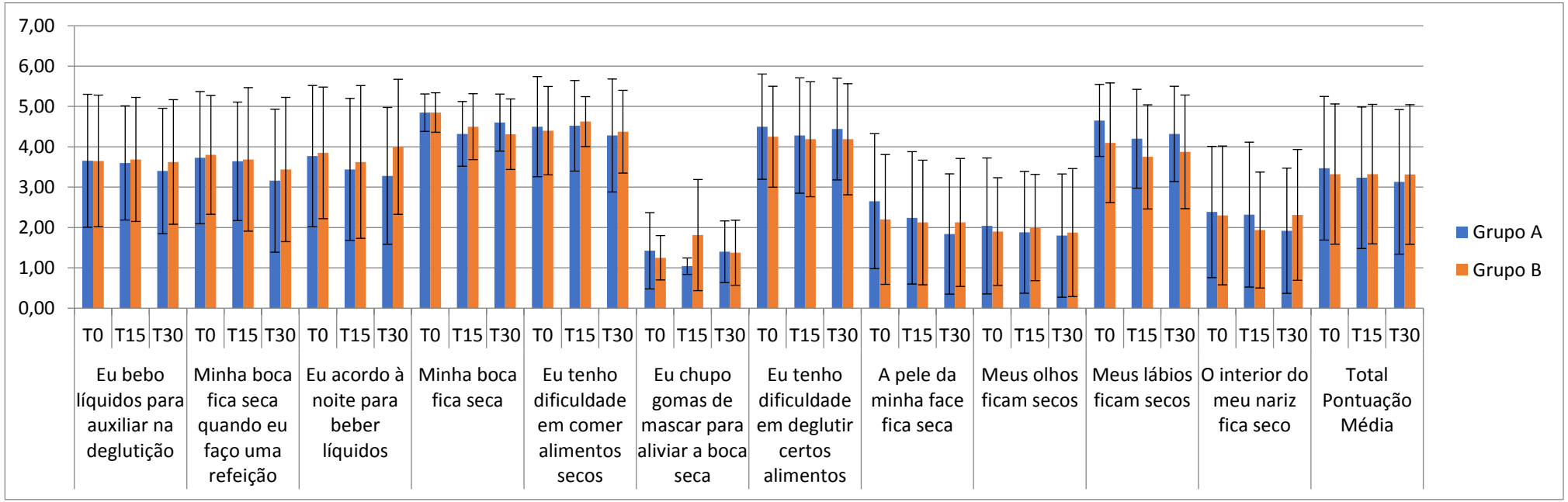
| **Questionário de Xerostomia** | **Grupo A** | | | **Grupo B** | | | **Comparação** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **T0** | **T30** | **Valor-p*** | **T0** | **T30** | **Valor-p*** | **Grupo AxB** |
| | **n (%)** | **n (%)** | | **n (%)** | **n (%)** | | **Valor-*p*[1]** |
| Eu bebo líquidos para auxiliar na deglutição | | | 0,569 | | | 0,617 | 0,262 |
| Nunca | 6 (23,1) | 5 (20,0) | | 4 (20,0) | 2 (12,5) | | |
| Dificilmente | 1 (3,8) | 2 (8,0) | | 2 (10,0) | 3 (18,8) | | |
| Ocasionalmente | 1 (3,8) | 5 (20,0) | | 0 (0,0) | 1 (6,3) | | |
| Com bastante frequência | 6 (23,1) | 4 (16,0) | | 5 (25,0) | 3 (18,8) | | |
| Com muita frequência | 12 (46,2) | 9 (36,0) | | 9 (45,0) | 7 (43,8) | | |
| Minha boca fica seca quando eu faço uma refeição | | | 0,095 | | | 0,634 | 0,215 |
| Nunca | 5 (19,2) | 8 (32,0) | | 3 (15,0) | 5 (31,3) | | |
| Dificilmente | 2 (7,7) | 2 (8,0) | | 1 (5,0) | 0 (0,0) | | |
| Ocasionalmente | 2 (7,7) | 3 (12,0) | | 2 (10,0) | 1 (6,3) | | |
| Com bastante frequência | 3 (11,5) | 2 (8,0) | | 5 (25,0) | 3 (18,8) | | |
| Com muita frequência | 14 (53,8) | 10 (40,0) | | 9 (53,8) | 7 (43,8) | | |
| Eu acordo à noite para beber líquidos | | | 0,165 | | | 0,777 | 0,239 |
| Nunca | 6 (23,1) | 6 (24,0) | | 4 (20,0) | 3 (18,8) | | |
| Dificilmente | 2 (7,7) | 4 (16,0) | | 0 (0,0) | 1 (6,3) | | |
| Ocasionalmente | 0 (0,0) | 2 (8,0) | | 3 (15,0) | 0 (0,0) | | |
| Com bastante frequência | 2 (7,7) | 3 (12,0) | | 1 (5,0) | 1 (6,3) | | |
| Com muita frequência | 16 (61,5) | 10 (40,0) | | 12 (60,0) | 11 (68,8) | | |
| Minha boca fica seca | | | 0,084 | | | 0,083 | 0,824 |
| Nunca | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | |
| Dificilmente | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | |
| Ocasionalmente | 1 (3,8) | 3 (12,0) | | 1 (5,0) | 4 (25,0) | | |
| Com bastante frequência | 2 (7,7) | 4 (16,0) | | 1 (5,0) | 3 (18,8) | | |
| Com muita frequência | 23 (88,5) | 18 (72,0) | | 18 (90,0) | 9 (56,3) | | |
| Eu tenho dificuldade em comer alimentos secos | | | 0,285 | | | 0,705 | 0,667 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nunca | 2 (7,7) | 3 (12,0) | | 1 (5,0) | 1 (6,3) | |
| Dificilmente | 1 (3,8) | 0 (0,0) | | 1 (5,0) | 0 (0,0) | |
| Ocasionalmente | 1 (3,8) | 3 (12,0) | | 0 (0) | 0 (0,0) | |
| Com bastante frequência | 0 (0,0) | 0 (37,5) | | 5 (25,0) | 6 (37,5) | |
| Com muita frequência | 22 (84,6) | 19 (76,0) | | 13 (65,0) | 9 (56,3) | |
| Eu chupo gomas de mascar para aliviar a boca seca | | | 0,860 | | | 0,582 |
| | | | | | 0,589 | |
| Nunca | 20 (76,9) | 19 (76,0) | | 16 (80,0) | 12 (75,0) | |
| Dificilmente | 3 (11,5) | 2 (8,0) | | 3 (15,0) | 3 (18,8) | |
| Ocasionalmente | 2 (7,7) | 4 (16,0) | | 1 (5,0) | 0 (0) | |
| Com bastante frequência | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 1 (6,3) | |
| Com muita frequência | 1 (3,8) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Eu tenho dificuldade em deglutir certos alimentos | | | 0,854 | | | 0,064 |
| | | | | | 0,722 | |
| Nunca | 3 (11,5) | 2 (8,0) | | 1 (5,0) | 2 (12,5) | |
| Dificilmente | 0 (0,0) | 1 (4,0) | | 1 (5,0) | 0 (0,0) | |
| Ocasionalmente | 0 (0,0) | 1 (4,0) | | 4 (20,0) | 1 (6,3) | |
| Com bastante frequência | 1 (3,8) | 1 (4,0) | | 0 (0,0) | 3 (18,8) | |
| Com muita frequência | 22 (84,6) | 20 (80,0) | | 14 (70,0) | 10 (62,5) | |
| A pele da minha face fica seca | | | 0,067 | | 0,831 | 0,701 |
| Nunca | 10 (38,5) | 18 (72,0) | | 12 (60,0) | 10 (62,5) | |
| Dificilmente | 4 (15,4) | 1 (4,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Ocasionalmente | 4 (15,4) | 1 (4,0) | | 3 (15,0) | 2 (12,2) | |
| Com bastante frequência | 1 (3,5) | 2 (8,0) | | 2 (10,0) | 2 (12,5) | |
| Com muita frequência | 7 (26,9) | 3 (12,0) | | 3 (15,0) | 2 (12,5) | |
| Meus olhos ficam secos | | | 0,477 | | 0,856 | 0,835 |
| Nunca | 17 (65,4) | 19 (76,0) | | 13 (65,0) | 11 (68,8) | |
| Dificilmente | 3 (11,1) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 2 (12,5) | |
| Ocasionalmente | 0 (0,0) | 2 (8,0) | | 4 (20,0) | 0 (0,0) | |
| Com bastante frequência | 0 (0,0) | 0 (10,0) | | 2 (10,0) | 0 (0,0) | 0,0 |
| Com muita frequência | 6 (23,1) | 4 (16,0) | | 1 (5,0) | 3 (18,8) | |
| Meus lábios ficam secos | | | 0,155 | | 0,549 | **0,005** |
| Nunca | 1 (3,8) | 1 (4,0) | | 3 (15,0) | 2 (12,5) | |
| Dificilmente | 0 (0,0) | 2 (8,0) | | 0 (0,0) | 1 (6,3) | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ocasionalmente | 1 (3,8) | 2 (8,0) | | 2 (10,0) | 1 (6,3) | |
| Com bastante frequência | 3 (11,5) | 3 (12,0) | | 2 (10,0) | 5 (31,3) | |
| Com muita frequência | 21 (80,8) | 17 (68,0) | | 13 (65,0) | 7 (43,8) | |
| O interior do meu nariz fica seco | | | 0,103 | | | 0,675 | 0,922 |
| Nunca | 13 (50,0) | 18 (72,0) | | 12 (60,0) | 9 (56,3) | |
| Dificilmente | 2 (7,7) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Ocasionalmente | 4 (15,4) | 1 (4,0) | | 2 (10,0) | 2 (12,5) | |
| Com bastante frequência | 2 (7,7) | 3 (12,0) | | 2 (10,0) | 3 (18,8) | |
| Com muita frequência | 5 (19,2) | 3 (12,0) | | 4 (20,0) | 2 (12,5) | |
| Valor Total (Médio) | 38,1 | 35,3 | | 36,5 | 35,6 | |

**- Teste de Wilcoxon; ¹Test-t*

**Figura 10**. Ilustração gráfica do questionário X.I.-PL, valores médios para cada questão do estudo, em cada grupo e nos 3 tempos de aplicação



### 5.5. Qualidade de vida

**Tabela 11** - Descrição dos resultados do questionário de qualidade de vida University of Washington (UW-QOL 4ª versão) em ambos os grupos.

| Domínios UW-QoL | Grupo A | | | | | | *Valor-P* | Grupo B | | | | | | *Valor-P* | Comparação Grupo AxB |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | T0 | | | T30 | | | | T0 | | | T30 | | | | |
| | Mediana | P25 | P75 | Mediana | P25 | P75 | | Mediana | P25 | P75 | Mediana | P25 | P75 | | *Valor-P** |
| Dor | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 50,0 | 50,0 | 100,0 | 1,000 | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 0,405 | 0,272 |
| Aparência | 75,0 | 62,5 | 100,0 | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 0,855 | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 0,207 | 0,554 |
| Atividade | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 75,0 | 62,5 | 100,0 | 0,589 | 75,0 | 50,0 | 75,0 | 75,0 | 75,0 | 100,0 | **0,039**[4] | 0,952 |
| Recreação | 75,0 | 25,0 | 100,0 | 100,0 | 50,0 | 100,0 | **0,022**[2] | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 75,0 | 50,0 | 100,0 | 0,819 | 0,827 |
| Deglutição | 67,0 | 33,0 | 67,0 | 67,0 | 33,0 | 67,0 | 1,000 | 67,0 | 33,0 | 67,0 | 67,0 | 33,0 | 67,0 | 0,551 | 0,196 |
| Mastigação | 50,0 | 0,0 | 100,0 | 50,0 | 0,0 | 100,0 | 0,317 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 100,0 | 1,000 | 0,116 |
| Fala | 67,0 | 67,0 | 100,0 | 67,0 | 67,0 | 100,0 | 0,681 | 67,0 | 67,0 | 100,0 | 67,0 | 67,0 | 67,0 | 0,680 | 0,235 |
| Ombro | 67,0 | 33,0 | 100,0 | 67,0 | 33,0 | 100,0 | 0,559 | 67,0 | 0,0 | 100,0 | 67,0 | 33,0 | 100,0 | 0,298 | 0,205 |
| Paladar | 33,0 | 33,0 | 67,0 | 33,0 | 33,0 | 67,0 | 0,524 | 33,0 | 0,0 | 100,0 | 67,0 | 33,0 | 67,0 | 0,435 | 0,260 |
| Saliva | 33,0 | 16,5 | 33,0 | 33,0 | 33,0 | 67,0 | **0,046**[3] | 33,0 | 0,0 | 33,0 | 33,0 | 33,0 | 33,0 | 0,414 | 0,978 |
| Humor | 75,0 | 37,5 | 100,0 | 75,0 | 25,0 | 100,0 | 0,084 | 100,0 | 25,0 | 100,0 | 100,0 | 50,0 | 100,0 | 0,952 | 0,269 |
| Ansiedade | 67,0 | 50,0 | 100,0 | 67,0 | 50,0 | 100,0 | 0,685 | 67,0 | 67,0 | 100,0 | 67,0 | 67,0 | 100,0 | 0,719 | 0,506 |
| **Físico** | 58,5 | 36,1 | 67,4 | 58,3 | 37,4 | 71,6 | 0,357 | 59,7 | 45,8 | 61,2 | 62,5 | 58,3 | 65,3 | 0,410 | 0,095 |
| **Emocional** | 68,2 | 55,6 | 79,9 | 68,2 | 54,2 | 86,2 | 0,329 | 73,7 | 51,3 | 80,5 | 72,3 | 66,7 | 87,5 | 0,134 | 0,168 |
| **Nota global** | 63,3 | 53,8 | 72,6 | 65,3 | 43,7 | 76,1 | 0,259 | 64,7 | 53,4 | 71,6 | 66,7 | 61,8 | 74,3 | 0,078 | 0,080 |

*Legendas: [1] - Calculado pelo Teste de Wilcoxon; [2]- Tamanho de efeito: r=0,457 (médio); [3]- Tamanho de efeito: r=0,399 (médio); [4]- Tamanho de efeito: r=0,515 (grande); P25: Percentil 25 / P75: Percentil 75; * Test-t*

**Figura 11** – Ilustração gráfica do UW-QoL (4ªversão) com valores médios para cada questão em cada grupo e nos 3 tempos de aplicação.

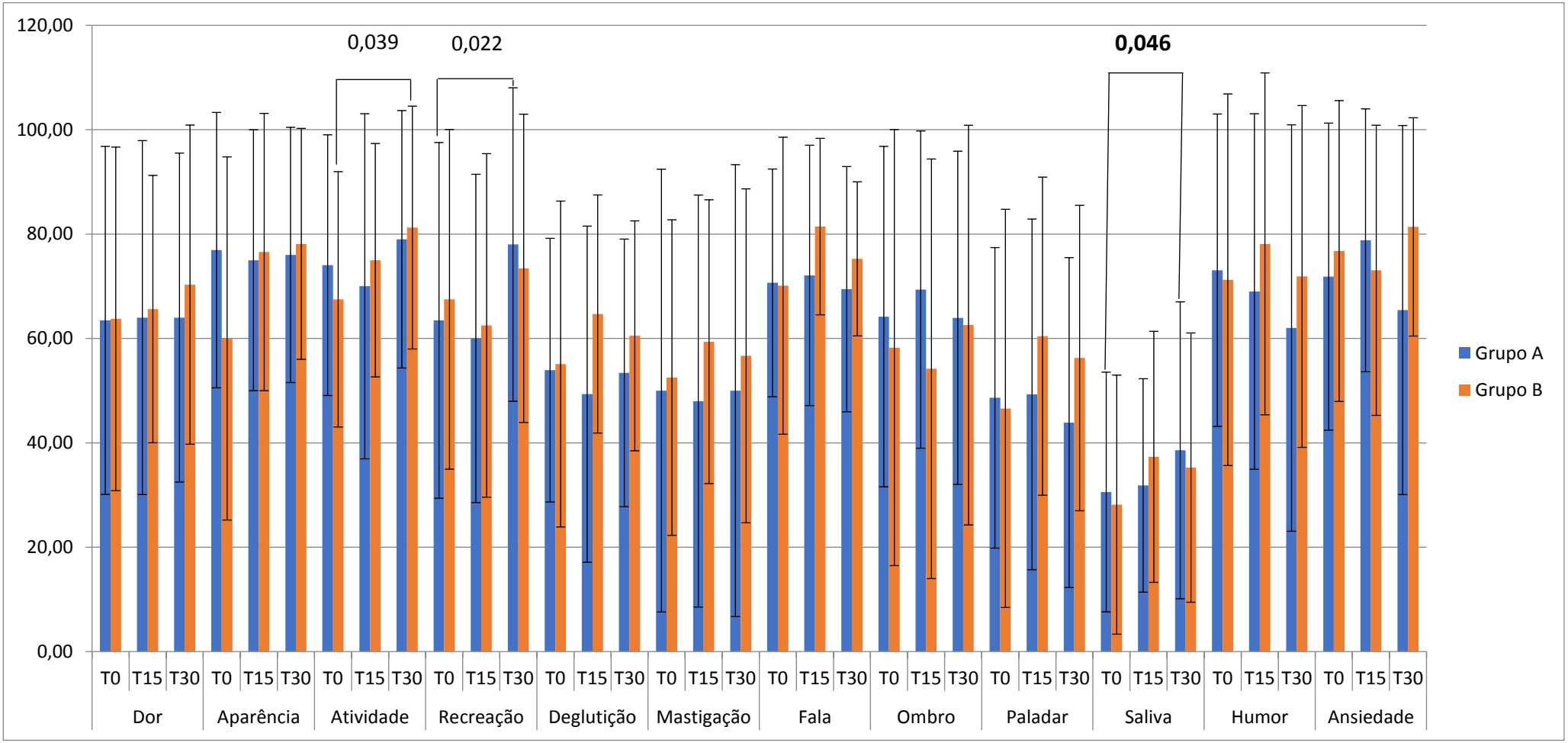


**Figura 12** - Registro fotográfico da cavidade oral dos participantes na sequência de apresentação T0, T15 e T30, grupo A (A-F) e grupo B (G-L).

# DISCUSSÃO

## 6. Discussão

Alguns estudos que incluíam outros produtos de composição natural conduzidos em grupos com xerostomia induzida por outros fatores como síndrome de Sjögren, polifarmácia e reações agudas da radioterapia apontam eficiência de preparações baseadas em compostos naturais. Sendo uma prática comum no oriente, em ensaios bem conduzidos comparados com grupo controle e placebos. No entanto, devido à diversidade desses compostos e a variedade de estudos, há uma dificuldade em se conduzir estudos de metanálise e revisões sistemáticas, sendo necessária a elaboração de mais pesquisas nesse campo, estimulando o uso de um único produto a fim de aperfeiçoar o fator de comparação (CASARIN, et al. 2017; CHITRA; SHYAMALA DEVI, 2008; LAKKAB, 2018; PU, et al. 2019; SILVA, et al. 2021; SILVESTRE, et al. 2009; ZHOU, et al. 2015).

Revisões sistemáticas e metanálises da área médica relatam os potenciais terapêuticos dos produtos de composição natural com várias finalidades de tratamento e vias de administração (HUNG et al., 2011; HUANG et al., 2018; MARTIN & ERNST et al, 2004). No entanto, existem poucos ensaios clínicos controlados com produtos de composição natural para o tratamento de xerostomia no período pós-radioterapia (FURNESS et al., 2011; RILEY et al.,2017).

As diretrizes de cuidados para pacientes com xerostomia sugerem haver um nível de evidência adequado quanto à efetividade de produtos tópicos para alívio dos sintomas (ADA, 2015). Em geral, os estudos com produtos naturais relatam uma baixa taxa de efeitos adversos, listando entre eles principalmente náuseas e desordens gastrointestinais. Um estudo conduzido por Shevtson e seus colaboradores em 2003, que buscou avaliar o efeito estimulante e regulador de humor da *Rhodiola rósea* em administração sistêmica, relata a hipersalivação como um efeito colateral referido pelo grupo experimental. Oque pode justificar a baixa taxa de desistência no grupo que utilizou o produto experimental, nesse grupo o efeito colateral referido pelo participante desistente foi prurido leve durante a terapia, sendo imediatamente orientada a suspensão do uso.

Em um ensaio *in vivo* os autores atribuíram o aumento da capacidade antioxidante e diminuição da resposta inflamatória ao tratamento com POL (HUANG et al., 2018). Sobre os produtos que compõe a fórmula experimental, alguns estudos sugerem que o antioxidante coenzima Q10 aumenta a produção de adenosina trifosfato (ATP) e, assim, ativa a capacidade secretora e os mecanismos de secreção de água, resultando em aumento da secreção salivar. Outros extratos naturais enriquecidos com radicais livres como o α-tocoferol, *Melaleuca*

*alternifolia*, *Rhodiola rosea L.*, POL, xilitol, licopeno, urea e uma ampla gama de fitoconstituintes da *Ceratonia siliqua*, como compostos fenólicos, flavonóides, taninos, antocianinas, alcaloides, glicosídeos, proteínas e minerais demostraram ação nutritiva, antioxidante, antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória e efeitos antiproliferativos (CASARIN, et al. 2017; CHITRA; SHYAMALA DEVI, 2008; LAKKAB, 2018; PU, et al. 2019; SILVA, et al. 2021; SILVESTRE, et al. 2009; ZHOU, et al. 2015).

Em geral, as características dos grupos eram homogêneas, não havendo diferenças estatisticamente significantes, exceto pelo edentulismo da arcada inferior. No grupo A, os pacientes apresentavam uma perda dentária maior, principalmente na arcada inferior *(P= 0,048)* e 65,2% dos participantes desse grupo referiram consumo de alimentos açucarados, o que é um fator de risco para doença cárie. Nesse grupo também os pacientes referiram mais disfagia que pode ser justificada pela ausência dentária combinada a xerostomia. Especialistas recomendam que os paciente com histórico de radioterapia devem evitar o consumo de alimentos doces e pegajosos, além de evitar o consumo de bebidas estimulantes como café e bebidas alcoólicas, pois, pode piorar a xerostomia e aumentar o risco de cárie (ADA, 2015; COHEN et al., 2016; GOUVÊA et al., 2020; VILLA, 2015).

A perda dentária e a doença cárie, principalmente a cárie de radiação (CR) são fatores que impactam negativamente a qualidade de vida (PAGLIONI, 2019). Os mecanismos que favorecem o surgimento da CR ainda são pouco esclarecidos, porém, acredita-se que ela seja resultante da deficiência salivar em termos qualitativos e quantitativos. A evolução da CR é rápida e pode culminar em abcessos ou destruição tão extensa que seja necessária a exodontia e consequentemente há um aumento do risco de osteorradionecrose. Um estudo evidenciou a superioridade de um colutório formulado com xilitol na prevenção da doença cárie. Por ser um componente da fórmula acreditamos que o produto experimental possa auxiliar aos pacientes oncológicos na prevenção das infecções oportunistas, porém devido ao curto período de uso do produto e não haver seguimento a longo prazo no desenho do estudo não é possível ainda fazer tal afirmação (BADIA et al., 2020; TAKEUCHI et al., 2018)

A ardência bucal é um sintoma comumente relatado por pacientes que fizeram radioterapia de CP e foi um sintoma relatado inicialmente por 80% dos pacientes do grupo B (*P <0,001*) esse sintoma também pode influenciar negativamente a qualidade de vida. Uma revisão sistemática a respeito dos bochechos utilizados durante a radioterapia para prevenção de mucosite relacionou o uso de bochechos como clorexidina e benzidamida as queixas de ardência bucal durante essa fase do tratamento e inclusive evidencia os bochechos herbais como

uma boa alternativa e com poucos efeitos colaterais no tratamento da mucosite oral (MANOHARAN et al., 2020).

O pH da cavidade oral pode proporcionar ou não um ambiente mais susceptível ao desenvolvimento da doença cárie. Na cavidade oral dos pacientes irradiados há grande concentração de bactérias acidófilas capazes de desmineralizar o esmalte dentário em ambientes com pH crítico. Apesar de não ter sido estatisticamente significativo notamos uma melhora no pH salivar dos pacientes, no grupo A, inicialmente 73,1% dos participantes tinham o pH ácido e ao final da terapia esse número caiu para 64,0%, no grupo B esse número caiu de 75,0% para 56,3%. Sugerindo assim que há uma vantagem em se manter um sistema de hidratação de mucosas para prevenir a doença cárie (ALMSTÅHL; WIKSTRÖM; FAGERBERG-MOHLIN, 2008; JUNIOR & IZABEL 2019; LÁZARO, et al., 1999).

Durante o período noturno a hipofunção salivar tende a se acentuar devido a múltiplos mecanismos fisiológicos e nesses momentos a xerostomia se agrava prejudicando a qualidade do sono e consequentemente a qualidade de vida. Strojan et al., em 2017, recomendaram após uma revisão, que géis e lubrificantes orais compostos por carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e baseados em mucina são efetivos para melhorar os sintomas de xerostomia severos para uso diurno e noturno. A carboximetilcelulose é um dos componentes de ambos os géis e pode ser um fator que justifique a diminuição da frequência que o paciente acorda para tomar água que consta no X.I.-PL.

A ausência da saliva se faz perceptível durante a realização de funções básicas como a fala, deglutição e mastigação, funções que são essenciais em momentos de socialização que envolvem desde as atividades laborais até as atividades recreativas. Durante o período do tratamento oncológico os pacientes já sofrem com o isolamento social decorrente de múltiplos fatores, entre eles, a convalescência cirúrgica, aplasia proveniente do tratamento sistêmico e efeitos locais agudos do tratamento radioterápico. Ao término do tratamento os pacientes tendem a ter dificuldades de ressocialização, em muitos casos pelas sequelas físicas do tratamento (CURVO 2021; HASHEMIPOUR et al., 2020; SANTANA, ZANIN & MANIGLIA, 2008).

O isolamento social pode impactar negativamente a qualidade de vida, por esse motivo o questionário UW-QOL, aplicado durante esse estudo, incluía a investigação de hábitos recreativos, atividades e humor. No grupo A após a utilização do gel experimental ocorreu uma melhora significativa em relação ao domínio de recreação (*P= 0,022*), porém, não podemos

associá-lo ao experimento em específico, pois, pode ter sofrido influência de outros fatores por nós não investigados, principalmente dentro do contexto das medidas de contenção impostas pela pandemia de coronavírus (CURVO, 2021; HASHEMIPOUR et al., 2020; OBA et al., 2021; ROGERS et al., 2002).

A hipofunção salivar também pode impactar as atividades laborais, principalmente quando os pacientes utilizam a fala como um instrumento de trabalho. Vartanian et al., em 2006, correlacionaram negativamente escores mais altos de depressão avaliados em questões do UW-QoL com tumores maiores. Em nosso estudo, 95,7% dos participantes apresentavam doença em estadiamento avançado, fator que pode ter impactado negativamente sobre a qualidade de vida. Em relação a avaliação da hipofunção salivar não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos ($p>0,05$), porém, os valores finais atribuídos as variáveis de pH, LENT SOMA e X.I.-PL, tiveram uma discreta melhora em ambos os grupos, que talvez pudessem ser obtidos resultados mais significativos em uma amostra maior, sugerimos para estudos futuros a inclusão de um grupo controle negativo (sem uso de produtos tópicos) ou outros géis para melhor comparação.

Pesquisadores identificaram em um estudo de comparação, com 250 participantes, que o UW-QoL é um instrumento de triagem adequado para ser aplicado em clínicas de cabeça e pescoço para identificar boca seca e instituir medidas terapêuticas. Nesse mesmo estudo, os pesquisadores identificaram que os fatores preditores à xerostomia em pacientes tratados para carcinoma espinocelular de boca e orofaringe são, radioterapia, sítio primário, invasão de linfonodos e cirurgia reconstrutiva (ROGERS, JOHNSON, LOWE, 2010). Apesar de não ter ocorrido uma melhora significativa nos marcadores objetivos da hipofunção salivar, baseado no domínio “saliva” do resultado do UW-QOL consideramos que o gel Oral da Oncosmetic®, grupo A, exerceu um efeito positivo sobre a queixa de xerostomia ($P= 0,046$).

# CONSIDERAÇÕES FINAIS

## 7. Considerações Finais

Com uma taxa de desistência de 20% e números mais significativos no grupo que utilizou o produto sem princípio ativo (4 participantes), consideramos que o gel oral Oncosmetic®, quando comparado, se demonstrou bem tolerado para utilização tópica baseado na aderência por parte dos participantes.

Como sugerido por trabalhos anteriores, as terapias tópicas parecem ser alternativas seguras ao tratamento sistêmico para minimizar os sintomas de boca seca com poucos efeitos adversos.

Apesar de não ter sido estatisticamente significativo notamos uma melhora discreta na hipofunção salivar avaliada através do pH, LENT SOMA e Xerostomia Inventory.

O gel oral Oncosmetic® impactou positivamente na qualidade de vida, sobretudo na melhora do sintoma de xerostomia avaliado através do domínio saliva no questionário de qualidade de vida.

# SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

## 8. Sugestões para trabalhos futuros

Sugiro que esse estudo seja realizado durante o período da radioterapia, pois, como os pacientes são acompanhados rotineiramente pela equipe de odontologia, seria favorável à obtenção de uma amostra mais robusta e possibilitaria uma parceria multicêntrica.

Para o acompanhamento desses pacientes quanto as reações adversas podemos buscar parcerias com centros de tecnologia para desenvolver um aplicativo interativo no qual o paciente possa registrar em seu smartphone os possíveis efeitos colaterais, a secura bucal e sua percepção quanto a melhora da xerostomia. Se conseguirmos somar esforços com profissionais de outras áreas de atuação podemos inclusive, incluir outros diários interativos como consumo de água, humor, qualidade do sono entre outros.

## REFERÊNCIAS

## 9. Referências

ABREU, C. C. **Mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia**. 2019. 43f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) - Instituto Universitário de Ciências da Saúde, CESPU. Granda - Portugal Disponível em: https://repositorio.cespu.pt/bitstream/handle/20.500.11816/3191/MIMD_RE_22526_Catarina Abreu_Relat%c3%b3rioFinal.pdf?sequence=1&isAllowed=y; Acesso em: 21/01/2020.

ABU HAFSA SH, IBRAHIM SA, HASSAN AA. **Carob pods (Ceratonia siliqua L.) improve growth performance, antioxidant status and caecal characteristics in growing rabbits.** J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2017 Dec;101(6):1307-1315. doi: 10.1111/jpn.12651. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28133861.
ADEMOLA, J.; FRAZIER, C.; KIM, S.J.; THEAUX, C.; SAUDEZ, X. **Clinical evaluation of 40% urea and 12% ammonium lactate in the treatment of xerosis.** Am J Clin Dermatol. 2002;3(3):217-22. doi: 10.2165/00128071-200203030-00007. PMID: 11978141.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA. Consulta de Medicamentos; 2022. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=pilocarpina. Acesso em:22/04/2022

AGHAJANI, M.M.R. et al. **Comparison of the Effect of Ceratonia siliqua L. (Carob) Syrup and Vitamin E on Sperm Parameters, Oxidative Stress Index, and Sex Hormones in Infertile Men: a Randomized Controlled Trial.** Reprod Sci. 2021 Mar;28(3):766-774. doi: 10.1007/s43032-020-00314-3. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32959223.
AGOSTINI, B. A. et al. **How common is dry mouth? Systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates.** Brazilian dental journal, v. 29, p. 606-618, 2018.

AGRAWAL A, MOHAN M, KASTURE S, et al. **Antidepressant activity of Ceratonia siliqua L. fruit extract, a source of polyphenols.** Natural product research 2011; 25(4): 450-6.

ALMSTÅHL, A.; WIKSTRÖM, M. **Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion.** Journal of dental research, v. 78, n. 8, p. 1410–6, ago. 1999.

ALMSTÅHL, A.; WIKSTRÖM M.; FAGERBERG-MOHLIN, B. **Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation.** Oral diseases, v. 14, n. 6, p. 541–9, set; 2008.

ALTERIO, D. et al. **Modern radiotherapy for head and neck cancer.** Seminars in Oncology, v. 46, n. 3, p. 233–245, 1 jun. 2019.

AMERICAN DENTAL ASSOCIATION, ADA. **Xerostomia (Dry Mouth)**. 2021; Disponível em: https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/xerostomia; acesso em: 22/04/2022.

AMERI, A. et al**. Evaluation of efficacy of an herbal compound on dry mouth in patients with head and neck cancers: a randomized clinical trial.** Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, v. 21, n. 1, p. 30-33, 2016.

ANDERSSON, G. et al. **Comparison of the effect of the linseed extract Salinum® and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth.** Gerodontology, v. 12, n. 1, p. 12-17, 1995.

ANIULIS E, MOECK EK, THOMAS NA, SHARP G. **The Real Ideal: Misestimation of Body Mass Index.** Front Glob Womens Health. 2022 May 30;3:756119. doi: 10.3389/fgwh.2022.756119. PMID: 35712233; PMCID: PMC9197161.

APS, J.K; MARTENS, L.C. **Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva.** Forensic Sci Int. 2005 Jun 10;150(2-3):119-31. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.10.026. PMID: 15944052.

ARAGONA, P.; DI STEFANO, G.; FERRERI, F.; SPINELLA, R.; STILO, A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. Br J Ophthalmol. 2002 Aug;86(8):879-84. doi: 10.1136/bjo.86.8.879.

ARISAWA, E.A.L. et al. **Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à químio e à radioterapia.** Revista biociências, v. 11; 2008.

AUPÉRIN, ANNE**. Epidemiology of head and neck cancers: an update.** Current Opinion in Oncology: May 2020 - Volume 32 - Issue 3 - p 178-186 doi: 10.1097/CCO.000000000000062

BADIA, P. et al. **Improving Oral Health and Modulating the Oral Microbiome to Reduce Bloodstream Infections from Oral Organisms in Pediatric and Young Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Randomized Controlled Trial.** Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Sep;26(9):1704-1710. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.05.019. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505810.

BANGALORE, M.; MATTHEWS, S.; SUNTHARALINGAM, M. **Recent advances in radiation therapy for head and neck cancer.** Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec. Issue 69(1):1-12.

BRAGANTE, K.C.; NASCIMENTO, D.M.; MOTTA, N.W. **Avaliação dos efeitos agudos da radioterapia sobre os movimentos mandibulares de pacientes com câncer de cabeça e pescoço**. Revista Brasileira de Fisioterapia, v. 16, n. 2, p. 141-7; 2012.

BIRNFELD, H.R. **Posicionador radioterápico intraoral: manual técnico de ensino para fabricação e execução.** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ensino na Saúde, 2020. Disponível em: http://repositorio.ufcspa.edu.br/jspui/handle/123456789/1699, acesso em: 03/02/2022.

BRAGA, F. P. F. **Avaliação da acupuntura como método de tratamento preventivo e curativo de xerostomia decorrente da radioterapia.** 2006. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Bucal) - Faculdade de Odontologia, University of São Paulo, São Paulo, 2006. doi:10.11606/D.23.2006.tde-05052006-164329. Acesso em: 2022-02-03.

BRAY, F. et al. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA Cancer J Clin 2018; 68:394-424.

BRIMHALL, J.; JHAVERI, M.A.; YEPES, J.F. **Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study.** Spec Care Dentist. 2013 May-Jun;33(3):123-7. doi: 10.1111/scd.12010. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23600983.

BOUKHERIS, H., CURTIS, R.E., LAND C.E., et al. **Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 18 (11) (2009), pp. 2899 – 2906

BURAL C, et al. **Effect of Over-the-Counter Topical Agents on Denture-Induced Traumatic Lesions: A Clinical Study.** Int J Prosthodont. 2018 Sep/Oct;31(5):481-484. doi: 10.11607/ijp.5803. PMID: 30180236.

CACCELLI, É. M. N.; **Efeitos adversos da radioterapia nas neoplasias de boca e orofaringe.** 2009. 58 f. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde). Hospital de Heliópolis. São Paulo – SP. 2009.

CAMPUS, G. et al. **Cariogram validity in schoolchildren: a two-year follow-up study.** Caries research, v. 46, n. 1, p. 16–22; 2012.

CASARIN, M. et al. **Melaleuca alternifolia and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review**. Phytother Res. 2018 Feb;32(2):230-242. doi: 10.1002/ptr.5974. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29235165.

CASTAÑEDA, A. A. H.; MOYA, G. C. A. **Características y propiedades físico-químicas de la saliva: una revisión.** UstaSalud, v. 11, n. 2, p. 102-112, 2012.

CHITRA, S.; SHYAMALA DEVI, C.S. **Effects of radiation and alpha-tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer.** Indian J Dent Res. 2008 Jul-Sep;19(3):213-8. doi: 10.4103/0970-9290.42953. PMID: 18797097.

CHUNG M.K., et al. **Randomized Trial of Vitamin C/E Complex for Prevention of RadiationInduced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer.** Otolaryngology–Head and Neck Surgery 1–8, 2016. DOI: 10.1177/0194599816642418 81

COLLADO-MATEO, D. et al. **Ganoderma lucidum improves physical fitness in women with fibromyalgia.** Nutr Hosp. 2015 Nov 1;32(5):2126-35. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9601. PMID: 26545669.

COHEN, E.E. et al. **American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline.** CA Cancer J Clin. 2016 May;66(3):203-39. doi: 10.3322/caac.21343. Epub 2016 Mar 22. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2016 Jul;66(4):351. PMID: 27002678.

COHEN, N.; FEDEWA, S.; CHEN, A.Y. **Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2018 Nov;30(4):381-395. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.001. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30078696.

CORRADI, A.M.B. **Análise comparativa da deglutição após tratamento cirúrgico da SAOS: uvulopalatofaringoplastia versus faringoplastia expansora.** 2014. Dissertação (Mestrado em Morfofisiologia de Estruturas Faciais) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

CURVO, A.R.M.D.C. **Avaliação dos fatores de risco para as complicações bucais crônicas após radioterapia em região de cabeça e pescoço.** Tese de Mestrado Apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Morfofisiologia de Estruturas Faciais. Ribeirão Preto, 2021;

DA MATA, A.D. et al. **Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory**. Oral Diseases. Apr;18(3):293-8; 2012. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01879.x. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22151408.

DANBY, S. et al. **The effect of a complex emollient cream containing 5% urea, ceramide 3 and lactic acid compared with a simple emollient, on the skin barrier in older people with dry skin. British Journal of Dermatology.** 2014;171(s1):57- 8.

DARVISH, D. et al. **Effect of Portulaca Oleracea (purslane) extract on liver enzymes, lipid profile, and glycemic status in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind clinical trial.** Phytother Res. 2021 Jun;35(6):3145-3156. doi: 10.1002/ptr.6972. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33880813.

de ANDRADE, F.P. et al. **Validade discriminante do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington no contexto brasileiro.** Rev Bras Epidemiol, 201215:781–789

DI CREDICO G, POLESEL J, DAL MASO L, et al. **Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration.** Br J Cancer. 2020;123(9):1456-1463. doi:10.1038/s41416-020-01031-z

DJAN, R.; PENINGTON, A. **A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients.** Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, v. 66, n. 5, p. 647–659; maio 2013.

DÖBROSSY, L. **Epidemiolgy of head and neck cancer: magnitude of the problem**. Cancer Metastasis Rev 2005 Jan;24(1):9-17.

EISENBERG, A. L. A. TNM: Classificação de Tumores Malignos. [s.l.] Wiley-Liss, 2004.

FERRI, E. P.; et al. **Efficacy of photobiomodulation on oral lichen planus : a protocol study for a double-blind , randomised controlled clinical trial.** BMJ Open, v. 8, n. e024083, p. 1–7, 2018.

FISHER J., et al. **Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56: 832–836.

FONTELES, C, S. R. et al. **Comparative proteomic analysis of human whole saliva of children with protein–energy undernutrition.** Nutrition, v. 28, n. 7-8, p. 744-748, 2012.

FREDERICK, M.G.; et al. **Functional abnormalities of the pharynx:** a prospective analysis of radiographic abnormalities relative to age and symptoms. American Journal of Roentgenology; vol. 166; p. 353-357; Feb 1996.

FREITAS, D.A.; et al. **Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço.** Revista CEFAC, v. 13, n. 6, p. 1103-8; 2011.

FURNESS, S.; et al. **Interventions for the management of dry mouth: topical therapies (Review).** Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 12. Art. No.: CD008934. 2011.

GAGNIER, J.J. et al. **for the CONSORT Group. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT Statement.** Ann Intern Med. 2006;144(5):364-367. PMID: 16520478

GALIANO-CASTILLO, N. et al. **Acute and cumulative benefits of Photobiomodulation for xerostomia: A systematic review and meta-analysis.** Oral Dis. 2021 Jul;27(5):1115-1126. doi: 10.1111/odi.13648. Epub 2020 Oct 10. PMID: 32964596.

GE, X. et al. **Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis.** Support Care Cancer. 2020 Jun;28(6):2701-2712. doi: 10.1007/s00520-019-05077-5. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673782.

GRETHER- BECK, S. et al. **Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression.** Journal of Investigative Dermatology 2012;132(6):1561- 72. [PUBMED: 22418868]
GILLISON, M.L. et al. **Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): A randomised, multicentre, non-inferiority trial.** Lancet 2019; 393:40–50.

GOMES, E. P. A. DE A. et al. **Head and neck cancer patients' quality of life: Analysis of Three Instruments.** J Dent Shiraz Univ Med Sci, v. 21, n. 61, p. 31–41, 2020.

GOUVÊA, V.A.F. et al. **Impact of Clustering Oral Symptoms in the Pathogenesis of Radiation Caries: A Systematic Review.** Caries Res. 2020;54(2):113-126. doi: 10.1159/000504878. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31962337.

GU, J. et al. **Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials.** PLoS One. 2014 May 2;9(5): e95968. doi: 10.1371/journal.pone.0095968. PMID: 24788761; PMCID: PMC4008569.

HASHEMIPOUR, M. A. et al. **Quality of life in Iranian patients with head-and-neck cancer.** Journal of Education and Health Promotion, v. 9, 2020.

HASHIBE, M. et al. **Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium**. J Natl Cancer Inst. 2007 May 16;99(10):777-89. doi: 10.1093/jnci/djk179. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2008 Feb 6;100(3):225. Fernandez, Leticia [added]. PMID: 17505073.

HIND, J.A.; et al. **Comparison of effortful and noneffortful swallows in healthy middle-aged and older adults.** Arch Phys Med Rehabil, v. 82, p.1661-5, 2001.
HUANG, Y. et al. **Portulacaoleraceal extract alleviates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats.** Biomed Pharmacother. 2018 Sep;105:434-439. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.133. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29879627.
HUNG, S.K. et al. **The effectiveness and efficacy of Rhodiola rosea L.: a systematic review of randomized clinical trials.** Phytomedicine. 2011 Feb 15;18(4):235-44. doi: 10.1016/j.phymed.2010.08.014. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21036578.
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.** Vol. 96. Alcohol consumption and ethyl carbamate (IARC Sci Publ, Lyon, 2010).
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

**Estimativas de Neoplasia maligna da cavidade oral, 2023-2025.** Disponível em:

https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-brutas/cavidade-oral. Acesso em : 15 de dezembro de 2022.

JANDOUREK A, VAISHAMPAYAN JK, VAZQUEZ JA. **Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients.** AIDS 1998; 12: 1033–7.

JASIM, H. et al. **The proteomic profile of whole and glandular saliva in healthy pain-free subjects.** Sci Rep 6, 39073 (2016). https://doi.org/10.1038/srep39073
JELLEMA, A.P.; LANGENDIJK, H.; BERGENHENEGOUWEN, L.; et al. **The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study.** Radiother Oncol. 2001 May;59(2):157-60. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00336-x. PMID: 11325444.
JENSEN, S.B. et al. **A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life.** Support Care Cancer. 2010; 188:1039–1060.
JENSEN, S.B. et al. **Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients**, JNCI Monographs, Volume 2019, Issue 53, August 2019, lgz016, https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016
JHAM, B.C.; FREIRE, A.R.S. **Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço**. Revista Brasileira Otorrinolaringologia, v. 72, n. 5, p. 704-8; 2006.
JIANG, N.; et al. **Experiencies of xerostomia after radiotherapy in patients with head and neck cancer: a qualitative study.** Journey of Clinical Nursing. v.26, issue 9-10, Pages 1145-1437, e1-e1; May 2017.

JIN, S.C.; et al. **Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy, and validation of the Taiwanese version of the xerostomia questionnaire.** J Pain Symptom Manage. Aug;36(2):141-8. 2008.

JUNIOR, J.C.C.S. & IZABEL, T.S.S. **Microbiota Oral e Sua Implicação no Binômio Saúde-DoençaEditora** Unijuí – Revista Contexto & Saúde – vol. 19, n. 36, jan./jun. 2019 – ISSN 2176-7114

KAAE, J.K.; STENFELDT, L.; HYRUP, B.; BRINK, C.; ERIKSEN, J.G. **A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum.** Radiother Oncol. 2020 Jan;142:72-78. doi: 10.1016/j.radonc.2019.09.013. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31606226.

KARNOFSKY, DA, BURCHENAL, JH. **The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic** Agents in Cancer. Pg. 196. IN: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, 1949. Disponível em: https://palliative.stanford.edu/prognostication/performance-status/ Acesso em: 11/09/2022

KAMSTRA, J. I. et al. **Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer.** Supportive Care in Cancer, v. 19, p. 1327-1333, 2011.

KENDALL, K.A.; et al. **Timing of events in normal swallowing: a videofluoroscopic study**. Dysphagia; vol. 15; p. 74-83; Spring 2000.
KLAUSNER, G. et al. **État de l'ar.t de la photobiomodulation dans la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie: indications et niveaux de preuve [State of art of photobiomodulation in the management of radiotherapy adverse events: Indications and level of evidence].** Cancer Radiother. 2021 Oct;25(6-7):584-592. French. doi: 10.1016/j.canrad.2021.06.025. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34272181.
KOYFMAN, S, A.; BRIZEL, D. M.; POSNER, M. R. **General principles of radiation therapy for head and neck cancer.** UpToDate; Post, TW, Ed.; UpToDate: Waltham, MA, USA, 2018.
KUSUMANINGRUM, D. M.; TJAHAJAWATI1, S.; RIZALI1, E. **Differences of salivary pH, viscosity, and volume between young adult smokers and non-smokers**. Padjadjaran Journal of Dentistry. 2019; 31(2): 142-146.

LAKKAB, I.; HAJAJI, H.E.; LACHKAR, N.; BALI, B.E.; LACHKAR, M.; CIOBICA, A. **Phytochemistry, bioactivity: suggestion of Ceratonia siliqua L. as neurodegenerative disease therapy.** J Complement Integr Med. 2018 May 29;15(4). doi: 10.1515/jcim-2018-0013. PMID: 29813031.
LÁZARO, C. P.; VALENÇA, A. M. G.; CHIAPPINI, C. C. J. **Estudo preliminar do potencial cariogênico de preparações doces da merenda escolar através do pH da saliva.** Revista de Nutrição [online]. 1999, v. 12, n. 3 [Acessado 13 Maio 2022], pp. 273-287. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52731999000300007>. Epub 13 Out 2004. ISSN 1678-9865. https://doi.org/10.1590/S1415-52731999000300007.
LEE, S.W. et al. **Developmental role of hyaluronic acid and its application in salivary gland tissue engineering.** Acta Biomater. 2020 Oct 1; 115:275-287. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.030. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853803.
LEMES, A. L. **Análise do estresse oxidativo da saliva em diferentes tempos de estímulo.** Curitiba; Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia,Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2015.
LEONCINI, Emanuele et al. **Tumour stage and gender predict recurrence and second primary malignancies in head and neck cancer: a multicentre study within the INHANCE consortium.** European Journal of Epidemiology, v. 33, p. 1205-1218, 2018.
LEWANDOWSKA, A. et al. **Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy**. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 23;17(19):6938. doi: 10.3390/ijerph17196938. PMID: 32977386; PMCID: PMC7579212.
LINDH, J.D. & BRADLEY, M. **Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review.** Am J Clin Dermatol. 2015 Oct;16(5):341-59. doi: 10.1007/s40257-015-0146-4. PMID: 26267423.
LIU, Y.F. et al. **Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments.** Oral Dis. 2018 Apr;24(3):325-334. doi: 10.1111/odi.12660. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28247977.
LÔBO, A.L.G.; MARTINS, G.B. **Consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço: uma revisão da literatura.** Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, v. 50, n. 4, p. 251-255; 2009.
LÖFGREN, C.D. et al**. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function.** BMC Oral Health. 2012 Aug 8; 12():29.
LOGEMANN, J. A. **Swallowing disorders**. Best practice & research Clinical gastroenterology; v. 21, n. 4, p. 563-573, 2007.
LOVELACE, T.L. et al. **Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 May;117(5):595-607. doi: 10.1016/j.oooo.2014.01.229. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24650370.
LOUZEIRO, G.C. et al. **Does laser photobiomodulation prevent hyposalivation in patients undergoing head and neck radiotherapy? A systematic review and meta-analysis of controlled trials.** Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Dec; 156:103115. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103115. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33039721.
MACHIELS, J.-P. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 31, n. 11, p. 1462-1475, 2020.
MAHMOOD, H. et al. Use of artificial intelligence in diagnosis of head and neck precancerous and cancerous lesions: A systematic review. Oral Oncology, v. 110, p. 104885, 2020.
MANOHARAN, V. et al. **Effectiveness of mouthrinses in prevention and treatment of radiation induced mucositis: A systematic review.** J Cancer Res Ther. 2020 Dec;16(Supplement):S1-S10. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_176_18. PMID: 33380645.

MARTA, G. N.; et al. **Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia:breve contextualização**. Diagn Tratamento, v. 16, n. 3, p. 134–136, 2011.

MARTA, G. N.; WELTMAN, E.; FERRIGNO, R. **Intensity-modulated radiation therapy (imrt) versus 3-dimensional conformal radiation therapy (3d-crt) for head and neck cancer: cost-effectiveness analysis.** Revista da associação medica brasileira, V. 64, N. 4, P. 318–323, 1 ABR. 2018.

MATSUZAKI, H. et al. **The role of dentistry other than oral care in patients undergoing radiotherapy for head.** JAPANESE DENTAL SCIENCE REVIEW, 2016.

MARTINS, A.C.M.; CAÇADOR, N.P.; GAETI, W.P. **Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica.** ACTA SCIENTIARUM. HEALTH SCIENCES, V. 24, P. 663-670; 2008.

MÁRTON, K.; BOROS, I.; FEJÉRDY, P.; MADLÉNA, M. **Evaluation of unstimulated flow rates of whole and palatal saliva in healthy patients wearing complete dentures and in patients with Sjögren's syndrome.** J PROSTHET DENT. 2004 JUN;91(6):577-81. DOI: 10.1016/J.PROSDENT.2004.03.031. PMID: 15211301.

MARIMUTHU, D.; HAN, K.M.; MOHAMAD, M.S.F.; AZMAN, M. **Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: a randomized controlled trial.** CLIN ORAL INVESTIG. 2021 MAY;25(5):3105-3115. DOI: 10.1007/S00784-020-03634-5. EPUB 2020 NOV 11. PMID: 33175253; PMCID: PMC8060215.

MARTIN K.W. & ERNST E. **Herbal medicines for treatment of fungal infections: a systematic review of controlled clinical trials.** Mycoses. 2004 Apr;47(3-4):87-92. doi: 10.1046/j.1439-0507.2003.00951.x. PMID: 15078424.

MEHANNA, H. et al. **Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in lowrisk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (de-escalate hpv): an open-label randomised controlled phase 3 trial**. LANCET 2019; 393:51–60.

MEMTSA, P.T.; et al. **Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy.** MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY V6: 789-793; 2017.

MENG, L. et al. **The persistence of streptococcus mutans in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy**. CARIES RESEARCH, V. 39, N. 6, P. 484–9, 25; OUT. 2005.

MERCADANTE, V. et al. **Interventions of the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic rewview and meta-analysis**. ORAL ONCOLOGY. ISSUE 66: 64-74; 2017.

MICHALKE, B. et al. **Saliva as a matrix for human biomonitoring in occupational and environmental medicine [Biomonitoring Methods, 2015]: Saliva as a matrix for human biomonitoring.** DOI: 10.1002/3527600418.bisalivae2115.

MCMILLAN, A. S. et al. **Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia.** Oral oncology, v. 42, n. 8, p. 842-848, 2006.

MIRANDA, M. C. G. de. **Bases Bioquímicas do envelhecimento salivar.** 2012.

MOMM, F.; VOLEGOVA-NEHER, N.J.; SCHULTE-MÖNTING, J.; et al. **Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective cross over study**. Strahlenther Onkol. 2005 Apr;181(4):231-6. doi: 10.1007/s00066-005-1333-7. PMID: 15827692.

MU, R.; CHEN, J. **Oral bio-interfaces: Properties and functional roles of salivary multilayer in food oral processing.** Trends in Food Science & Technology, 2023.

MURDOCH-KINCH, C.A. et al. **Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 722:373–382.
NASCIMENTO, M.-L. et al. **Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal, v. 24, n. 6, p. 770–775, 2019.Nov 1;24(6):e770-e775. doi: 10.4317/medoral.23131. PMID: 31655838; PMCID: PMC6901149.
OBA, M. K. et al. **Evaluation of the correlation between side effects to oral mucosa, salivary glands, and general health status with quality of life during intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer.** Supportive Care in Cancer, v. 29, n. 1, p. 127–134, 21 jan. 2021.
OLIVEIRA, M. R. G. D. et al. **RPS (Registro Periodontal Simplificado): método rápido e simples na identificação precoce da doença periodontal**. Odontologia Clínico-Científica (Online), 14(1), 554-558, 2015.
OSAILAN, S. et al. **Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness.** ORAL DIS. 2011 JAN; 17(1):109-14.
OTON-LEITE, A. F.et al. **Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.** Head and neck, V. 34, N. 3, P. 398–404, 2012.
PAGLIONI, M. P. **Impacto da cárie de radiação na qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.** 2019. 49 F. Tese (doutorado em estomatopatologia) – departamento da estomatologia da unicamp campus de Piracicaba, 2019.

PAIM, É. 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 transcutaneous electrical nerve stimulation.** CODAS, V. 1782, N. 3, P. 1–7, 2018.

PALMA, L.F., et al. **Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary ph, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy.** LASER MED SCI**.** ISSUE 32: 827-832. 2017.
PARDINI, G.; LEÃO, A. T. T.; PENONI, D. D. **Uma investigação sobre perda dentária em pacientes geriatras: um estudo transversal**. REV NAV ODONTOL. 2019**;**, V. 46, N. 1, P. 14–20, 2019.

PARK, K.-N., SON, Y.-I., & BAEK, C. H. **Protection of Radiotherapy-Induced Xerostomia with Vitamin E+C Complex.** Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 147(2_suppl), (2012) P174–P174. doi:10.1177/0194599812451426a156

PERRY, J. L.; BAE, Y.; KUEHN, D. P. **Effect of posture on deglutitive biomechanics in healthy individuals.** DYSPHAGIA, NEW YORK, V. 27, N. 1, P. 70-80, 2012.
PIMENTEL, E.R.S.; et al. **Relações entre sintomatologia depressiva com pacientes em tratamento oncológico.** Diálogos Interdisciplinares, v. 8, n. 10, p. 79–90, 2019.

PINTO, V. L. et al**. Prevalence of xerostomia in women during breast cancer chemotherapy.** Rev Bras Enferm., v. 73, n. 4, p. 770–775, 2020.

PU, W.L. et al. **Anti-inflammatory effects of Rhodiola rosea L.: A review.** Biomed Pharmacother. 2020 Jan; 121:109552. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109552. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715370.

PUGH SL, et al. **Exploratory factor analysis of NRG Oncology's University of**

**Washington Quality of Life Questionnaire—RTOG modification**. J Pain Symp Manage. 2017, 53:139–145. https://doi.org/10.1016/j. jpainsymman.2016.11.002

RATKO, T.A. et al. **Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update.** Comparative Effectiveness Review No. 144. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10058.) AHRQ Publication No. 15-EHC001-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2014. Disponível em: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Acesso em: 21/01/2020

RICHARDS, T.M.; et al. **The effect of parotid gland-sparing IMRT on salivary composition, flow rate and xerostomia measures.** Oral Diseases. Oct;23(7):990-1000; 2017.

RILEY, P.; et al. **Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy (Review).** Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 7. Art. No.: CD012744. 2017.

ROSENBEK, J.C.; et al. **A penetration-aspiration scale.** Dysphagia; v. 11; p. 93-98; Spring 1996.

ROUGEAUX, C. M. E. **Efeitos adversos da radioterapia no tratamento de cancro da cabeça e pescoço: Osteorradionecrose Mandibular.** 2018. 45f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Universidade Fernando Pessoa da Faculdade de Ciências da Saúde, Porto - Portugal. 2018.

ROGERS, S. N. et al. **The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale.** Head & Neck, v. 24, n. 6, p. 521–529, jun. 2002.

ROGERS, S.N. et al. **Health-related quality of life measured by the UW-QoL--reference values from a general dental practice.** Oral Oncol. 2006; 42: 281–287.

ROGERS, S. N.; JOHNSON, I. A.; LOWE, D. **Xerostomia After Treatment for Oral and Oropharyngeal Cancer Using the University of Washington Saliva Domain and a Xerostomia-Related Quality-of-Life Scale**. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, v. 77, n. 1, p. 16–23, 2010.

RUSSO, R.; VENTURINI, F. **Mais uma vez.** 1986. Letra disponível em: https://www.letras.mus.br/renato-russo/1213616/. Acesso em: 06 de dezembro de 2022

SAITOH, E. **Chewing and food consistency: effects on bolus transport and swallow initiation.** Dysphagia, New York, v. 22, n. 2, p. 100-107, 2007.

SALAZAR, M. et al**. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista-Revisão da literatura**. Odonto, v. 16, n. 31, p. 62-68; 2009.

SANTANA, J. J. R. A.; ZANIN, C. R.; MANIGLIA, J. V. **Pacientes com câncer : enfrentamento , rede social e apoio social**. Paidéia, v. 18, n. 40, p. 371–384, 2008.

SANTOS Jr., G. C. et al. **Avaliação periodontal simplificada (PSR) em pacientes indicados para tratamento protético.** Revista Fac Odontol Bauru, v. 10, n. 2, p. 113-7, 2002.

SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D.G.; MOHER, D. for the CONSORT Group. **CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.** Ann Int Med. 2010;152(11):726-32. PMID: 20335313

SHEVTSOV, V.A. **A randomized trial of two different doses of a SHR-5 Rhodiola rosea extract versus placebo and control of capacity for mental work.** Phytomedicine. 2003

Mar;10(2-3):95-105. doi: 10.1078/094471103321659780. PMID: 12725561.

SHIP, J.A. et al. **Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth.** J Oral Rehabil. 2007 Oct;34(10):724-32. doi: 10.1111/j.1365-2842.2006.01718.x. PMID: 17824884.

SILLNESS, J.; LOE, H. **Periodontal disease in pregnancy correlation between Oral conditions.** Acta Odontol Scand. 1964;24:747–59.

SILVA, R.A.D. et al. **Essential Oils of Melaleuca, Citrus, Cupressus, and Litsea for the Management of Infections Caused by Candida Species: A Systematic Review.** Pharmaceutics. 2021 Oct 15;13(10):1700. doi: 10.3390/pharmaceutics13101700. PMID: 34683994; PMCID: PMC8540016.

SILVA, L.A. et al. **The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study.** Arq Neuropsiquiatr. 2014 Feb;72(2):91-8. doi: 10.1590/0004-282X20130218. PMID: 24604360.

SILVESTRE, F.J.; MINGUEZ, M.P.; SUÑE-NEGRE, J.M. **Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009; 14: E8–11.

SIM, F.; LEIDNER, R.; BELL, R. B. **Immunotherapy for Head and Neck Cancer.** Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, v. 31, n. 1, p. 85–100, 1 fev. 2019.

SIMCOCK, R. et al. **ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer.** Annals of oncology, v. 24, n. 3, p. 776-783, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA - SBRT. Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT). 2018. Disponível em: http://sbradioterapia.com.br/tecnicas-radioterapia/radioterapia-com-intensidade- modulada/#. Acesso em 26 de dezembro de 2019.

SREEBNY, L.M. et al. **Saliva in health and disease: na appraisal and update.** International Dental Journal**.** Jun;50(3):140-61; 2000.

STRIETZEL, F.P. et al. **Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial.** Arthritis Rheum. 2011 Jan;63(1):180-90. doi: 10.1002/art.27766. PMID: 20882668.

STROJAN, P. et al. **Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer.** Cancer Treat Rev. 2017 Sep;59:79-92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28759822; PMCID: PMC5902026.

TAKES, R. P. et al. **Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer.** Head & Neck, v. 32, n. 12, p. 1693–1711, dez. 2010.

TAKEUCHI, K. et al. **Effects of xylitol-containing chewing gum on the oral microbiota.** J Oral Sci. 2018 Dec 27;60(4):588-594. doi: 10.2334/josnusd.17-0446. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30429438.

TAO, Y. et al**. Concurrent cisplatin and dose escalation with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) versus conventional radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC): GORTEC 2004-01 randomized phase III trial.** Radiotherapy and Oncology, v. 150, p. 18–25, 2020.

TAWEECHAISUPAPONG, M. P.; et al. **Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer.** Australian Dental Journal, v. 51, n. 4, p. 333–337, 2006.

THAVARAJ, S**. Neoplasias associadas ao papilomavírus humano do trato nasossinusal e**

**nasofaringe**. Semin Diag Pathol , 33 ( 2 ) ( 2016 ) , pp. 104 – 111

THOMSON, W.M.; CHALMERS, J.M.; SPENCER, A.J.; WILLIAMS, S.M. **The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth.** Community Dent Health. 1999 Mar;16(1):12-7. PMID: 10697349.

THOMSON, W.M. et al. **Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people.** J Public Health Dent. 2000 Winter; 60(1):12-20. doi: 10.1111/j.1752-7325.2000.tb03286.x. PMID: 10734611.

TRIBIUS, S.; BERGELT, C. **Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain?.** Cancer Treatment Reviews. Nov;37(7) :511-9. 2011.

TRIBIUS, S. et al. **Residual deficits in quality of life one year after intensity- modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer Results of a prospective study**. Strahlenther Onkol. 2015 Jun;191(6):501-10. doi: 10.1007/s00066-015-0824-4. Epub 2015 Mar 8.

VAN DE RIJT, L. J. M. et al. **The influence of oral health factors on the quality of life in older people: a systematic review.** The gerontologist, v. 60, n. 5, p. e378-e394, 2020.

VAN DER PUTTEN, G.J. et al. **The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents.** Clin Oral Investig. 2011;15(2):185-192. doi:10.1007/s00784-010-0382-1

VARTANIAN, J. G.; et al. **Brazilian–Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer.** Head & Neck, v. 28, n. 12, p. 1115–1121, dez. 2006.

VIEIRA, M. L. **Uso de Radioterapia de Intensidade Modulada no Tratamento de Pacientes Oncológicos no Hospital Central do Exército. EsSEX: Revista Científica,** v. 2, n. 3, p. 5-12, nov. 2019. ISSN 1983-845X. Disponível em: http://ebrevistas.eb.mil.br/index.php/RCEsSEx/article/view/3210. Acesso em: 26 dez. 2019.

VIGLIANISI, G. et al. **The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry.** Journal of Personalized Medicine, v. 13, n. 2, p. 166, 2023.

VILLA, A.; CONNELL, C.L.; ABATI, S. **Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation.** Ther Clin Risk Manag. 2014 Dec 22;11:45-51. doi: 10.2147/TCRM.S76282. PMID: 25653532; PMCID: PMC4278738.

VILELA, R. A.; et al. **Estudo prospectivo multi-institucional de avaliação de qualidade de vida em pacientes com tumores de cabeça e pescoço: Seguimento de 12 meses após a radioterapia.** In: XX Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2018. Resumo em Anais. código: 68960. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: http://brazilianjournalofoncology.com.br/details/42/pt-BR/apresentacao-oral. Acesso em 23/01/2020.

WAN LEUNG, S. et al. **Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires.** BMC Cancer. 2011 Apr 12;11:128. doi: 10.1186/1471-2407-11-128. PMID: 21486431; PMCID: PMC3083374.

WCRF INTERNACIONAL; INCA. **Resumo Alimentos, Nutrição, Atividade Física e Prevenção de Câncer: uma perspectiva globlal**. Washington – Brasil. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/alimentos_atividade_prevencao_cancer.pdf. Acesso em: 23/01/2020

WING, S.L. et al., 2003. **Lack of effect of Rhodiola or oxygenated water supplementation on hypoxemia and oxidative stress.** Wilderness and Environmental Medicine 14 (1), 9–16.

WONG, R.K.W. et al. **Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia: results of RTOG 0537 phase 3 study.** International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, v. 92, n. 2, p. 220-227, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral health surveys: basic methods**. 4th ed. Geneva; 1997.

WU, F. et al. **Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis.** ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2015; 772:70–86.

YANG, W.F. et al**. Is Pilorcaine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis.** International Journal of Radiation Oncology, biology, physics. Mar 1;94(3):pag503-511. 2016.
YILDIZ ÇELTEK, N. et al. **Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients.** Turk J Med Sci. 2019 Jun 18;49(3):894-898. doi: 10.3906/sag-1810-44. PMID: 31192546; PMCID: PMC7018389.
ZHOU, Y.X. et al. **Portulaca oleracea L.: a review of phytochemistry and pharmacological effects.** Biomed Res Int. 2015; 2015:925631. doi: 10.1155/2015/925631. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25692148; PMCID: PMC4321094.

## 10. Apêndices

## APÊNDICES

**APÊNDICE A**- Termo de Consentimento Livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO FMRP-USP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1- Introdução, justificativa e objetivos do estudo:

Convite: Convido o(a) senhor(a) a participar de forma livre, espontânea e esclarecida na pesquisa: "TERAPIA PARA XEROSTOMIA EM PACIENTES PÓS-RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO". Os responsáveis pela pesquisa, pelas informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como quem fará a apresentação e obtenção do consentimento dos pacientes, objeto desse estudo, são os cirurgiões-dentistas, Gabriela Silveira de Araujo e Lara Maria Alencar Ramos Innocentini, aluna residente do programa de residência multiprofissional em atenção ao câncer e preceptora da mesma, respectivamente.

Justificativa: A radioterapia para tratamento de tumores de cabeça e pescoço ocasiona efeitos colaterais que reduzem consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Pois além de eliminar células cancerosas, a radiação também elimina várias células normais de proliferação rápida como as células da gengiva e da boca. Na boca o efeito colateral agudo mais comum são machucados que podem aparecer devido a radioterapia e/ou quimioterapia (mucosite oral), enquanto que a alteração da quantidade de saliva com a consequente queixa de boca seca é o efeito colateral crônico mais relatado pelos pacientes com possibilidade de alteração na função de deglutição (ato de engolir), na perda/alteração do sabor-paladar (hipogeusia, disgeusia ou ageusia) dos alimentos doce, salgado, azedo e amargo e na perda/alteração do cheiro (alteração olfatória). Atualmente as principais medidas utilizadas para melhora dos sinais e sintomas relacionados a redução de saliva contemplam, orientações para estímulo da produção de saliva, orientações quanto aos efeitos do tratamento radioterápico na boca (cavidade oral), orientações

de higiene oral e prescrição e orientação do uso de saliva artificial e remédios que estimulam a produção de saliva (sialogogos) como a pilocarpina. Contudo nenhum tratamento é completamente efetivo e aceito pela maioria dos pacientes.

Objetivo: Determinar a efetividade de uma proposta terapêutica através de critérios como a falta de saliva na boca (hipossalivação), sua relação com a queixa de sensação de boca seca (xerostomia), engolir (deglutição), sensibilidade gustativa (sabor/paladar), sensibilidade olfatória (cheiro) e qualidade de vida de pacientes após radioterapia de cabeça e pescoço.

2- Metodologia:

Para sua participação será necessário: um questionário, registrar fotografias da cavidade bucal, realizar um exame clínico odontológico, realização de coleta de saliva e fazer uso do gel bioadesivo corretamente, tal como descrito na seqüência abaixo:

A) Será realizado um exame clínico de sua boca em todos os retornos como orientado.
B) Será realizado registro fotográfico da cavidade bucal em todos os retornos
C) Será aplicado um questionário de qualidade de vida antes e após completo o período proposto de terapia.
D) Será feita a avaliação de xerostomia antes, após duas, quatro e oito semanas durante e após o tratamento (por questionário e avaliação objetiva).
E) Será coletada sua saliva em todos os retornos para avaliação de quantidade e qualidade da mesma
F) Será perguntando quanto a aplicação do gel umectante e será dado um novo frasco a cada retorno, reforçando orientações de uso e armazenamento do mesmo.

3- Possibilidade de inclusão no grupo com a fórmula de hidratação ou no grupo com o gel apenas:

Existe a possibilidade de que os voluntários sejam incluídos em dois grupos de estudo.

4- Métodos alternativos para obtenção da informação ou tratamento da condição:

Não existem outros métodos alternativos para obtenção desses dados.

5- Descrição crítica dos desconfortos e riscos previsíveis:

A sua participação na pesquisa envolverá avaliações clínicas odontológicas, registros fotográficos, e coleta da sua saliva, portanto, não há riscos previsíveis em tais procedimentos. Serão desconfortos presentes no estudo, o tempo exigido para responder os questionários, o período de uma hora de jejum antes da coleta de saliva. Alguns pacientes podem sentir desconforto no momento do exame e da realização das fotos. Pode existir risco quanto alergia a componentes do produto como também desconforto com seu uso. Em caso de qualquer reação alérgica após o uso da fórmula a suspensão será imediata segundo orientações dos pesquisadores aos pacientes.

Será necessária a realização de um exame chamado citologia esfoliativa da região do palato

antes do início do uso do gel hidratante e após 1 mês do uso, devido aos efeitos antimicrobianos do gel umectante. Nesse exame o dentista irá passar um dispositivo semelhante a um cotonete em no céu da boca para verificar se existe presença de fungos, não há necessidade de anestesia por isso é considerado simples e pouco invasivo. O exame é indolor e um desconforto pode ser a ansiedade.

Os pesquisadores se comprometem a explicar todos os procedimentos e materiais a serem utilizados para reduzir tais desconfortos, deixando-o seguro.

6- Descrição dos benefícios, vantagens diretas do voluntário e forma de acompanhamento:

Essa pesquisa terá resultados que poderão contribuir de forma benéfica para futuros tratamentos odontológicos durante e após radioterapia para cabeça e pescoço, possibilitando estabelecer possíveis condutas preventivas e terapêuticas, melhorando a qualidade de vida do indivíduo e prevenindo possíveis complicações posteriores ao tratamento oncológico, preservando a saúde do indivíduo e melhorando sua auto-estima. Quanto a forma de acompanhamento, os pesquisadores estarão disponíveis para acompanhamento de eventualidades relacionadas à prevenção e ao diagnóstico de alterações bucais pós-radioterapia para cabeça e pescoço.

7- Garantia de esclarecimento e recusa à participação ou saída do estudo:

Os pesquisadores se comprometem em esclarecer todas as dúvidas sobre os procedimentos deste estudo, e dos benefícios que os tratamentos odontológico, fonoaudiológico e oncológico promoverão. Você terá total liberdade de recusar a participar, ou retirar seu consentimento em qualquer momento da pesquisa, sem qualquer prejuízo ou punição, inclusive quanto a seu tratamento neste hospital. O acompanhamento ambulatorial ocorrerá das maneiras corriqueiras nos Ambulatórios que faz seguimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, independentemente da participação ou não na pesquisa.

Caso haja cansaço físico ou esgotamento pela participação na pesquisa ou qualquer risco imprevisto de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do(a) senhor(a), em qualquer fase da pesquisa e dela decorrente, o processo de coleta será suspenso. Será mantido total sigilo sobre a sua identidade e em qualquer momento, o senhor poderá desistir da participação, e consequentemente seus dados não serão utilizados na presente pesquisa, sem quaisquer despesas ou interferência no seu seguimento.

8- Garantia de sigilo:

As fotos e dados obtidos poderão ser apresentados em eventos, ou publicações em periódicos e revistas científicas. No entanto, seu rosto não será identificado na foto, pois apenas a região intraoral será fotografada. As fotos digitais e os seus dados serão armazenados com os pesquisadores responsáveis, sendo que apenas estes terão acesso aos dados, garantindo o sigilo de seus dados. Durante todo o estudo e nas publicações, seu nome será mantido em absoluto sigilo.

9- Indenização:

De acordo com os procedimentos a serem realizados, não há previsão de danos ao voluntário.

O(A) senhor(a) receberá assistência integral no decorrer da pesquisa, se algum problema decorrer desta, bem como esclarecer qualquer dúvida que apareça antes ou durante a realização

do estudo. Caso seja identificado qualquer alteração durante as avaliações, o(a) senhor(a) será assistido pelos pesquisadores ou encaminhado para avaliação necessária complementar. Por fim, caso se sinta lesado(a), o(a) senhor(a) tem o direito de solicitar indenização, conforme legislação vigente.

Concordando em participar da pesquisa voluntariamente o(a) senhor(a) assinará este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual consta os dados dos pesquisadores envolvidos, caso necessite de maiores informações, ou por qualquer outra necessidade.

10-Garantia de entrega de cópia:

Portanto, se estiver de acordo, assine abaixo, consentindo a sua participação na pesquisa e autorizando a utilização dos dados que forem obtidos na mesma para divulgação em meios científicos, bem como para ensino. Você receberá uma via deste documento, que também dispõe dos endereços de contato dos pesquisadores envolvidos e do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto FMRP-USP.

Os responsáveis têm a garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos odontológicos e fonoaudiológicos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 20__.

Eu,_____, Identidade Nº_____, CPF_____, Telefone: _____, certifico que, após a leitura deste documento e de outras explicações dadas pelo pesquisador responsável, sobre os itens acima, estou de acordo em participar da realização dessa pesquisa.

Nome do participante:_____assinatura:_____ data:_____

Nome do pesquisador:_____assinatura:_____ data:_____

– Cirurgião-Dentista

Lara Maria Alencar Ramos Innocentini – Cirurgiã-dentista

Residente e Preceptora do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO S/N Ribeirão Preto – SP

CEP 14048-900; Telefone: 3602-1000

-Comitê de Ética em Pesquisa-

O presente trabalho foi submetido ao comitê de ética em pesquisa: "Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se

voluntariam a participar da mesma. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, como voluntário de pesquisa, entre em contato com O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228 e-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br"

## **APÊNDICE B** - Ficha de inclusão

Ficha de inclusão com dados sociodemográficos e histórico médico

*Confidential*



# Ficha de Inclusão

IDENTIFICAÇÃO _____

Data _____

Hora _____

GRUPO ◯ A ◯ B

Nome _____

Registro Hospitalar _____

Data de nascimento _____

Idade _____ (Anos)

Sexo ◯ Feminino ◯ Masculino

Estado civil
◯ Solteiro(a)
◯ Casado(a) / Amasiado(a)
◯ Divorciado(a)
◯ Viúvo(a)

Profissão _____

Anos de estudo _____

Endereço _____

Cidade _____

Telefone _____

---

Antropometria

Peso _____ (em Kg)

Altura _____ (Em metros (Ex.: 1.75 m))

IMC _____

*Confidential*



**HISTÓRIA PREGRESSA - PRONTUÁRIO DO PACIENTE**

Hipótese diagnóstica médica

_____

Sítio da lesão

☐ Boca
☐ Laringe
☐ Faringe

Comorbidades

_____

Medicamentos em uso

_____

Cirurgia ◯ Não ◯ Sim

Qual cirurgia _____

Data da cirurgia _____

Esvaziamento Cervical ◯ Não ◯ Sim

Tipo de esvaziamento cervical

_____

Reconstrução ◯ Não ◯ Sim

Tipo Reconstrução

_____

Estadiamento Clínico

T (tumor)

◯ X
◯ T1
◯ T2
◯ T3
◯ T4

N (linfonodo) _____

M (metástase) _____

Estadiamento Patológico

T (tumor)
- ◯ X
- ◯ T1
- ◯ T2
- ◯ T3
- ◯ T4

N (linfonodo) _____

M (metástase) _____

Radioterapia ◯ Não ◯ Sim

Início _____

Término _____

Dose _____

Tipo
- ◯ Convencional
- ◯ Conformacional
- ◯ IMRT

Quimioterapia ◯ Não ◯ Sim

Início _____

Término _____

Esquema

_____

Dose _____

Tabagista
- ◯ Não
- ◯ Sim
- ◯ Ex-tabagista

Tabagista
Quantidade diária/esporádica _____

Etilista
- ◯ Não
- ◯ Sim
- ◯ Ex-etilista

*Confidential*



Etilista
Quantidade diária/esporádica _____

## **APÊNDICE C** - Ficha odontológica

Ficha odontológica

*Confidential*



**Hábitos alimentares**

Frequência de hidratação (ml/água/dia) _____

Faz uso de outro produto para hidratação?
◯ Não
◯ Sim

Frequência _____
(... Vez(es) ao dia)

Qual _____

Faz consumo de alimentos açucarados?
◯ Não
◯ Sim

**AVALIAÇÃO CLINICA ORAL**

**Exame da cavidade Oral**

**Arco Superior**

Dentição
◯ Dentado total
◯ Dentado Parcial
◯ Desdentado Total

Prótese
◯ Prótese Fixa
◯ Prótese Parcial Removível
◯ Prótese Total Removível

**Arco Inferior**

Dentição
◯ Dentado total
◯ Dentado Parcial
◯ Desdentado Total

Prótese
◯ Prótese Fixa
◯ Prótese Parcial Removível
◯ Prótese Total Removível

Higiene Oral
◯ INSATISFATÓRIA
◯ SATISFATÓRIA

Alterações orais

- ☐ Ardência
- ☐ Xerostomia
- ☐ Ageusia
- ☐ Disgeusia
- ☐ Disfagia
- ☐ Odinofagia
- ☐ Trismo
- ☐ Inf. Fúngica
- ☐ Inf. Bacteriana
- ☐ Inf. Viral
- ☐ Mucosite
- ☐ Outro

Mucosite - Grau

_____

Alterações orais - Outros

_____

KPS

- ◯ 100
- ◯ 90
- ◯ 80
- ◯ 70
- ◯ 60
- ◯ 50
- ◯ 40
- ◯ 30
- ◯ 20
- ◯ 10
- ◯ 0

| | | |
|---|---|---|
| Apto para atividades normais e trabalho; nenhum cuidado especial é necessário. | 100 | Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença. |
| | 90 | Capacitado para atividades normais. Pequenos sinais e sintomas. |
| | 80 | Atividade normal com esforço. Alguns sinais e sintomas de doença. |
| Inapto para o trabalho; apto para viver em casa e cuidar de muitas de suas necessidades. As quantidades de assistência e suporte necessários são bastante variáveis. | 70 | Cuidados para si, incapaz para seguir com atividades normais ou trabalho ativo. |
| | 60 | Requer ajuda ocasional, porém apto a cuidar de muitas de suas necessidades pessoais. |
| | 50 | Requer ajuda considerável e freqüente assistência médica ou especializada. |
| Inapto para cuidar de si mesmo; requer cuidados hospitalares ou equivalentes especializado; doença pode estar progredindo rápidamente. | 40 | Incapacitado; requer cuidado especial e assistência. |
| | 30 | Severamente incapacitado; admissão hospitalar é indicada, mas a morte não é iminente. |
| | 20 | Muito doente; admissão hospitalar é necessária, necessitando de terapia e cuidados intensivos. |
| | 10 | Moribundo; processo de fatalidade progredindo rápidamente. |
| | 0 | Morte |

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE PERIODONTAL SIMPLIFICADO (PSR)**

| | |
|---|---|
| Sextante 1 | ☐ Excluído |
| Sextante 1 | ◯ 0: Sem DP; faixa escura toda visível.<br>◯ 1: Sang < 30s; faixa escura toda visível.<br>◯ 2: Cálculo/margem rest desadaptada; faixa escura toda visível.<br>◯ 3: Bolsa 4 a 5 mm; visualização de metade da faixa escura.<br>◯ 4: Bolsa ≥ 6 mm; faixa escura não visível. |
| Sextante 1 | ☐ * Comprometimento furca, mobilidade, alteração mucogengival e/ou recessão gengival > 3mm junção EC. |
| Sextante 2 | ☐ Excluído |
| Sextante 2 | ◯ 0: Sem DP; faixa escura toda visível.<br>◯ 1: Sang < 30s; faixa escura toda visível.<br>◯ 2: Cálculo/margem rest desadaptada; faixa escura toda visível.<br>◯ 3: Bolsa 4 a 5 mm; visualização de metade da faixa escura.<br>◯ 4: Bolsa ≥ 6 mm; faixa escura não visível. |
| Sextante 2 | ☐ * Comprometimento furca, mobilidade, alteração mucogengival e/ou recessão gengival > 3mm junção EC. |
| Sextante 3 | ☐ Excluído |
| Sextante 3 | ◯ 0: Sem DP; faixa escura toda visível.<br>◯ 1: Sang < 30s; faixa escura toda visível.<br>◯ 2: Cálculo/margem rest desadaptada; faixa escura toda visível.<br>◯ 3: Bolsa 4 a 5 mm; visualização de metade da faixa escura.<br>◯ 4: Bolsa ≥ 6 mm; faixa escura não visível. |
| Sextante 3 | ☐ * Comprometimento furca, mobilidade, alteração mucogengival e/ou recessão gengival > 3mm junção EC. |
| Sextante 4 | ☐ Excluído |
| Sextante 4 | ◯ 0: Sem DP; faixa escura toda visível.<br>◯ 1: Sang < 30s; faixa escura toda visível.<br>◯ 2: Cálculo/margem rest desadaptada; faixa escura toda visível.<br>◯ 3: Bolsa 4 a 5 mm; visualização de metade da faixa escura.<br>◯ 4: Bolsa ≥ 6 mm; faixa escura não visível. |
| Sextante 4 | ☐ * Comprometimento furca, mobilidade, alteração mucogengival e/ou recessão gengival > 3mm junção EC. |
| Sextante 5 | ☐ Excluído |

| | |
|---|---|
| Sextante 5 | ◯ 0: Sem DP; faixa escura toda visível.<br>◯ 1: Sang < 30s; faixa escura toda visível.<br>◯ 2: Cálculo/margem rest desadaptada; faixa escura toda visível.<br>◯ 3: Bolsa 4 a 5 mm; visualização de metade da faixa escura.<br>◯ 4: Bolsa ≥ 6 mm; faixa escura não visível. |
| Sextante 5 | ☐ * Comprometimento furca, mobilidade, alteração mucogengival e/ou recessão gengival > 3mm junção EC. |
| Sextante 6 | ☐ Excluído |
| Sextante 6 | ◯ 0: Sem DP; faixa escura toda visível.<br>◯ 1: Sang < 30s; faixa escura toda visível.<br>◯ 2: Cálculo/margem rest desadaptada; faixa escura toda visível.<br>◯ 3: Bolsa 4 a 5 mm; visualização de metade da faixa escura.<br>◯ 4: Bolsa ≥ 6 mm; faixa escura não visível. |
| Sextante 6 | ☐ * Comprometimento furca, mobilidade, alteração mucogengival e/ou recessão gengival > 3mm junção EC. |

**CPOD: _____** 0- Hígido; 1- Cariado;

2– Restaurado com cárie; 3– Restaurado sem cárie; 4– Ausente; 5– Pilar prótese

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |
| | | | | | | | | | | | | | |

**Exame Clínico Bucal - Variações da Normalidade e Lesões Secundárias**

Lesão ◯ Não ◯ Sim

Descrição da lesão

_____

Localização

_____

**AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR - QUALITATIVA**

Peso Final da Saliva (em gramas) _____

Fluxo salivar _____
(por minuto)

pH _____

Grau objetivo de xerostomia de acordo com a escala de LENT SOMA
◯ Umidade normal
◯ Saliva escassa
◯ Ausência de umidade, pegajosa, saliva viscosa
◯ Ausência de umidade, mucosa recoberta

Observações na Conduta

_____

**APÊNDICE D -** Questionário X.I.-PL

Questionário Xerostomia Inventory – Adaptado para a língua portuguesa (da MATA et al., 2012)

| **Itens** | **Queixas** | **Resposta** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **1- Nunca** | **2- Dificilmente** | **3- Ocasional-mente** | **4- Com bastante frequência** | **5- Com muita frequência** |
| 1 | Eu bebo líquidos para auxiliar na deglutição dos alimentos | | | | | |
| 2 | Minha boca fica seca quando eu faço uma refeição | | | | | |
| 3 | Eu acordo à noite para beber líquidos | | | | | |
| 4 | Minha boca fica seca | | | | | |
| 5 | Eu tenho dificuldade em comer alimentos secos | | | | | |
| 6 | Eu chupo gomas de mascar para aliviar a boca seca | | | | | |
| 7 | Eu tenho dificuldade em deglutir certos alimentos | | | | | |
| 8 | A pele da minha face fica seca | | | | | |
| 9 | Meus olhos ficam secos | | | | | |
| 10 | Meus lábios ficam secos | | | | | |
| 11 | O interior do meu nariz fica seco | | | | | |

**APÊNDICE E** - Questionário UW-QoL (4ªversão)

Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington 4ª Versão adaptada para língua portuguesa (de ANDRADE et al., 2012)

**Questionário de qualidade de vida – Universidade de Washington (UW-QoL)**

Paciente:_____ DATA:_____

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

1. Dor (marque uma alternativa [√])
   100 [ ] Eu não tenho dor
   75 [ ] Há dor leve não necessitando de medicação
   50 [ ] Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente
   25 [ ] Eu tenho dor severa controlada somente com medicamentos controlados
   0 [ ] Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa [√])
   100 [ ] Não há mudança na minha aparência
   75 [ ] A mudança na minha aparência é mínima
   50 [ ] Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo
   25 [ ] Eu me sinto desconfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência
   0 [ ] Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa [√])
   100 [ ] Eu estou tão ativo quanto sempre estive
   75 [ ] Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não frequentemente
   50 [ ] Eu estou frequentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades embora eu ainda saia de casa
   25 [ ] Eu não saio de casa porque eu não tenho força
   0 [ ] Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa

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

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

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

0 [ ] Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Eu posso engolir tão bem como sempre

67 [ ] Eu não posso engolir algumas comidas sólidas

33 [ ] Eu posso engolir somente comidas líquidas

0 [ ] Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca

6. Mastigação (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Eu posso mastigar tão bem como sempre

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

0 [ ] Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

7. Fala (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Minha fala é a mesma de sempre

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

33 [ ] Somente minha família e amigos podem me entender

0 [ ] Eu não sou entendido pelos outros

8. Ombro (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Eu não tenho problemas com o meu ombro

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

33 [ ] Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho

0 [ ] Eu não posso trabalhar devido a problemas com meu ombro

9. Paladar (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Eu sinto sabor de comida normalmente

67 [ ] Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente

33 [ ] Eu posso sentir o sabor de algumas comidas

0 [ ] Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

10. Saliva (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Minha saliva é de consistência normal

67 [ ] Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente

33 [ ] Eu tenho muito pouca saliva

0 [ ] Eu não tenho saliva

11. Humor (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer

75 [ ] Meu humor geralmente é bom e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente

50 [ ] Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer

25 [ ] Eu estou um pouco deprimido por causa do meu câncer

0 [ ] Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

12. Ansiedade (marque uma alternativa [√])

100 [ ] Eu não estou ansioso por causa do meu câncer

67 [ ] Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer

33 [ ] Eu estou ansioso por causa do meu câncer

0 [ ] Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer

Quais problemas tem sido os mais importantes para você durante os últimos 7 dias? Marque [√] em até 3 alternativas

| | | |
|---|---|---|
| [ ] Dor | [ ] Deglutição | [ ] Paladar |
| [ ] Aparência | [ ] Mastigação | [ ] Saliva |
| [ ] Atividade | [ ] Fala | [ ] Humor |
| [ ] Recreação | [ ] Ombro | [ ] Ansiedade |

Questões gerais

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

[ ] 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: [√])
[ ] 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.
[ ] 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).

# ANEXOS

# 11. ANEXOS

## **ANEXO A** - Orientações Gerais

Orientações Gerais

**Gel Umectante Oncosmetic (Bisnaga 40g)**

Modo de uso:

- A terapia tem duração 04 semanas.
- Aplicar 0,5 g (tamanho um grão de ervilha aproximadamente) do gel medido em frasco medidor em cada aplicação. Aplicar 5 vezes por dia (totalizando 2,5 g do gel por dia), colocando inicialmente na língua e espalhando suavemente em toda a boca.
- O frasco será trocado a cada visita ao pesquisador cirurgião-dentista. Favor levar seu frasco usado para a troca.

Orientações de armazenamento:

- Armazenar o produto em local longe do alcance de crianças.
- Local aonde não bate sol, temperatura ambiente, seco e fresco.
- Não deixar o frasco do produto aberto.

Riscos:

- Há o risco de você ser alérgico a algum componente do produto, portanto caso perceba alguma alteração significativa como coceiras, ardência, dor, surgimento de machucados em boca, favor entrar em contato imediatamente com os pesquisadores e procurar atendimento médico.

**ANEXO B -** Características dos géis

Características do Gel Oral Hidratação Intensa Oncosmetic (Bisnaga 40 g)

Composição: Água, Sorbitol, Xilitol, Carboximetilcelulose, Extrato de Semente de Alfarrobeira (Ceratonia Siliqua) Hidrolizada, Pantenol, Biosacarídeo Gum-1, Extrato de Portulaca Oleracea, Ácido Caprilhidroxamico, Glicerina, Fosfato de Tocoferol e Laurimidipropionato Dissódico, Imidazolidinil Urea, Hialuronato de Sódio, Extrato de Rhodiola, Óleo de Melaleuca Alternifolia.

Características físico-químicas:
Aspecto: gel transparente
Cor: castanho
Odor: característicos (Óleos essenciais)
Sabor: característicos (adocicado e refrescante)
pH: 6,8 a 7,2

Validade: 24 meses.

Conservação: manter em temperatura ambiente, em local fresco e seco.

Uso: 0,5g 5 vezes ao dia (tamanho de uma ervilha aproximadamente), coloque na língua e espalhe suavemente pela boca.

Apresentação: bisnagas de 40g suficientes para 75 aplicações.

Composição do gel de comparação para teste de eficácia:

Composição: Água, Carboximetilcelulose, Caprilil Glicol, Ácido Caprilhidroxamico, Glicerina, Imidazolidinil Urea.

Obs: O placebo será incolor, sem odor e sabor característicos do produto, devido à ausência dos ativos do produto.

**ANEXO C -** Documento de doação dos produtos

Documento de doação dos produtos para pesquisa e kits de agradecimento

Oncosmetic®
Qualidade e Vida

São Paulo, 15 de Novembro de 2017.

HC – USP

Campus Ribeirão Preto

Departamento de Odontologia

Atenção do Dr. Victor Minari,

REf.: Confirmação de doação de produto para observação clínica.

Atendendo à solicitação desta prestigiosa instituição, segue a confirmação sobre o fornecimento sem custos do produto OnCare® Gel Hidratante Oral (120 unidades com 40G) e de Placebo (120 unidades com 40G) para que seja possível a realização de estudo de observação.

Ficamos a sua disposição.

Att.,

**Manoel Francisco**
oncosmetic@oncosmetic.com.br
11 98173-4567
11 5093-9836
oncosmetic.com.br
Oncosmetic®
Qualidade e Vida
Promovendo o bem-estar de pacientes oncológicos

Ao

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Seção de Odontologia e Estomatologia

Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer

À atenção dos Doutores;

Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo

Dra. Lara Maria Alencar Ramos Innocentini

Dra. Gabriela S. Araújo

Ref:

Terapia para xerostomia em pacientes pós radioterapia de cabeça e pescoço

Gostaríamos de propor a doação de Kits de produtos da nossa linha de produtos. Optamos pela elaboração de um conjunto de produtos que tenham maior potencial de uso para os pacientes com doença em região de cabeça e pescoço. Faremos a doação desses Kits por 3 meses e concederemos um desconto vitalício de 50 %, para as pessoas que participaram desse estudo que certamente além de beneficiá-los, beneficiarão também outras pessoas.

Composição do Kit; Linha RdCare: Gel hidratante para peles sensíveis, Sabonete para peles sensíveis, Linha OnCare Gel dental Suavizante, Enxaguatório hidratante, Gel Oral (produto do estudo).

Ficamos à disposição.

Att.,

**Manoel Francisco**
oncosmetic@oncosmetic.com.br
11 98173-4567
11 5093-9836
oncosmetic.com.br
Oncosmetic®
Qualidade e Vida
Promovendo o bem-estar de pacientes oncológicos

# ANEXO D - Folha de aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Tratamento para xerostomia em pacientes pós radioterapia de cabeça e pescoço

**Pesquisador:** Lara Maria Alencar Ramos Innocentini
**Área Temática:**
**Versão:** 2
**CAAE:** 96864918.0.0000.5440
**Instituição Proponente:** Unidade Especial de Tratamento de Doenças Infecciosas
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.471.193

**Apresentação do Projeto:**
O ensaio clínico será duplo cego e randomizado. Os pacientes serão divididos em 3 grupos: Grupo 1 (gel com fórmula de hidratação), Grupo 2 (gel sem a fórmula de hidratação), grupos submetidos ao crossover e grupo controle (apenas hidratação com água). Serão incluídos 60 pacientes nos grupos 1 e 2, os quais utilizarão a terapia por 1 mês e serão submetidos ao crossover com 15 dias de washout. No grupo controle serão incluídos 15 controles que usam apenas a medida de hidratação com água utilizada atualmente como padrão do serviço. Para randomização do estudo será realizado sorteio onde serão usadas três letras correspondentes a cada grupo proposto e a cada novo indivíduo incluído na pesquisa o pesquisador responsável pela entregar do produto pega uma letra que corresponde a terapia proposta previamente identificada pela letra de forma cega.

**Objetivo da Pesquisa:**
Determinar a efetividade de uma proposta terapêutica através de critérios como a presença de hipossalivação, sua relação com a queixa de xerostomia, deglutição, sensibilidade gustativa, olfatória e tátil-cinestésica, e qualidade de vida de pacientes após radioterapia de cabeça e pescoço atendidos no HC-FMRP-USP, no período de setembro de 2018 à fevereiro de 2020.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**
Riscos: Risco de alergia aos componentes do gel umectante oral, alergia aos produtos utilizados

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

para a avaliação de deglutição.

Benefícios: Melhora da qualidade de vida do paciente, seja em âmbito familiar, social ou pessoal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Justificativa da Emenda:

Inserção de novo membro na pesquisa visto que tivemos desistência de participara da parte clínica de uma das pesquisadoras que iniciaram o projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

documento devidamente apresentado

**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O Comitê de Ética em Pesquisa, analisou e aprovou a emenda de Inserção de novo membro na pesquisa: Fernanda Ostroschi Narita

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|---|---|---|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1665892_E1.pdf | 07/12/2020 17:57:16 | | Aceito |
| Outros | Resultados_Parciais.pdf | 07/12/2020 17:56:07 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | emenda.pdf | 17/11/2020 15:46:08 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Folha de Rosto | 180827104649_0001.pdf | 27/08/2018 17:11:27 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_completov3.docx | 21/08/2018 20:49:00 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | tcle.docx | 21/08/2018 20:48:43 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Declaração de | upc.pdf | 13/08/2018 | Lara Maria Alencar | Aceito |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Instituição e Infraestrutura | upc.pdf | 17:39:44 | Ramos Innocentini | Aceito |
| Declaração do Patrocinador | doacao.docx | 09/08/2018 20:02:44 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Orçamento | orcamento.docx | 09/08/2018 20:02:26 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Brochura Pesquisa | inforbasic.pdf | 09/08/2018 19:58:47 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |
| Cronograma | cronograma.docx | 09/08/2018 19:54:35 | Lara Maria Alencar Ramos Innocentini | Aceito |

**Situação do Parecer:**
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**
Não

RIBEIRAO PRETO, 17 de Dezembro de 2020

**Assinado por:**
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**
**(Coordenador(a))**

## ANEXO E – Checklist CONSORT 2010

**CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial***

| | | Reporting Item | Page Number |
|---|---|---|---|
| **Title and Abstract** | | | |
| Title | #1a | Identification as a randomized trial in the title. | 1 |
| Abstract | #1b | Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions | 8 |
| **Introduction** | | | |
| Background and objectives | #2a | Scientific background and explanation of rationale | 22-35 |
| Background and objectives | #2b | Specific objectives or hypothesis | 37 |
| **Methods** | | | |
| Trial design | #3a | Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio. | 39 |
| Trial design | #3b | Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons | N/A |
| Participants | #4a | Eligibility criteria for participants | 39 |
| Participants | #4b | Settings and locations where the data were collected | 39-40 |
| Interventions | #5 | The experimental and control interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered | 48-53 |
| Outcomes | #6a | Completely defined prespecified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed | 41-53 |
| Outcomes | #6b | Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons | N/A |
| Sample size | #7a | How sample size was determined. | 53-53 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sample size | #7b | When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines | N/A |
| Randomization – Sequence generation | #8[a] | Method used to generate the random allocation sequence. | 39 |
| Randomization - Sequence generation | #8b | Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size) | 39 e 48 |
| Randomization - Allocation concealment mechanism | #9 | Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned | 39 e 48 |
| Randomization - Implementation | #10 | Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions | 39 e 48 |
| Blinding | #11a | If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how. | 48 - 49 |
| Blinding | #11b | If relevant, description of the similarity of interventions | 48-49 |
| Statistical methods | #12a | Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes | 52-53 |
| Statistical methods | #12b | Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses | 52-53 |
| **Results** | | | |
| Participant flow diagram (strongly recommended) | #13a | For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome | 50 |
| Participant flow | #13b | For each group, losses and exclusions after randomization, together with reason | 50-51 |
| Recruitment | #14a | Dates defining the periods of recruitment and follow-up | 39-51 |
| Recruitment | #14b | Why the trial ended or was stopped | 39-51 |
| Baseline data | #15 | A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group | 56 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Numbers analysed | #16 | For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups | 56-69 |
| Outcomes and estimation | #17a | For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval) | 56-69 |
| Outcomes and estimation | #17b | For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended | 56-69 |
| Ancillary analyses | #18 | Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory | N/A |
| Harms | #19 | All important harms or unintended effects in each group (For specific guidance see CONSORT for harms) | 55 |
| **Discussion** | | | |
| Limitations | #20 | Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses | 71-74 |
| Generalisability | #21 | Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings | 71-74 |
| Interpretation | #22 | Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence | 71-74 |
| Registration | #23 | Registration number and name of trial registry | 38 |
| **Other information** | | | |
| Interpretation | #22 | Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence | 119-120 |
| Registration | #23 | Registration number and name of trial registry | 38 |
| Protocol | #24 | Where the full trial protocol can be accessed, if available | |
| Funding | #25 | Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders | 116-117 |