

Bruno Correia Jham

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO FASE III DA EFICÁCIA DO
BETANECOL NA PREVENÇÃO DA XEROSTOMIA EM PACIENTES
COM NEOPLASIAS MALIGNAS DAS VIAS AERODIGESTIVAS
SUPERIORES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – Minas Gerais

2006

Bruno Correia Jham

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO FASE III DA EFICÁCIA DO
BETANECOL NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA EM
PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS DAS VIAS
AERODIGESTIVAS SUPERIORES SUBMETIDOS À
RADIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Odontologia, área de concentração Estomatologia, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia, área de Estomatologia

Orientadora: Profa. Dra. Addah Regina da Silva Freire

Co-orientador: Prof. Dr. Márcio de Matos Coelho

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – Minas Gerais

2006

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais Gulab e Alice, pelo amor, apoio e incentivo incondicionais; isso nunca teria sido possível sem vocês!

Ao meu irmão André, pelo apoio mesmo estando longe; se cheguei aqui hoje foi pelo seu incentivo desde a época em que ainda estávamos os dois na faculdade

À Gaby, que tive a felicidade de conhecer logo antes de iniciar essa caminhada; sem seu amor e dedicação eu jamais teria conseguido essa vitória

À minha avó Adelma; um exemplo de vitalidade para mim

AGRADECIMENTOS

À professora Addah, pelo verdadeiro interesse em meu aprendizado e desenvolvimento profissional, e pelos ensinamentos na área de Oncologia.

Às professoras Cássia e Dorinha, e aos professores Ricardo Gomez e Ricardo Mesquita, pela amizade, incentivo e importantes ensinamentos na área de Estomatologia.

Aos colegas de mestrado e doutorado, André, Aline, Anacélia, Eliza, Flávio, Jeane, Luciano, Mariela, Soraya e Vanessa, pela amizade construída no decorrer destes dois anos.

Aos alunos da graduação do projeto de sexta-feira, em especial Clarissa e Inah, por todo o esforço e pela essencial ajuda na nossa trabalhosa coleta de dados.

Aos médicos e residentes do Hospital Bias Fortes, em especial aos Drs. Alexandre, Gustavo, João Marcos, José Maria e Orlando, por terem aberto as portas do serviço de cabeça e pescoço para que eu pudesse aprender

Aos médicos dos radioterapeutas dos hospitais Belo Horizonte e Santa Casa, em especial aos Drs. José Eduardo e Stela, com os quais aprendi a tratar de maneira humana os pacientes com câncer, sem nunca perder o alto astral.

Às funcionárias da patologia Inês e Heloísa, pela paciência e boa vontade nas semanas da macroscopia, bem como aos funcionários da Faculdade de Odontologia e do Hospital Odilon Behrens

Aos professores de Diamantina, Cássio, João Luiz e Kika, pelo incentivo e primordial ajuda no início da minha carreira

Aos professores da época da Especialização, Alfredo, Leandro Napier, Jamila e Marcelo Naves, pelas dicas e auxílio na época em que eu ia prestar prova para o Mestrado

Aos amigos de Viçosa e aos da época de faculdade, Augusto, Bené, Capina, Cyro, Daniel, Guilismel, Jimmie, João Pedro, Luiggi, Naka, Olavo, Pileo, Playboy, Zezinho e Wally, pela amizade verdadeira

Aos pacientes, que permitiram que esta pesquisa fosse realizada

À Apsen Laboratórios, por ter doado o betanecol, e à Laclede, por ter fornecido a saliva artificial

À CAPES, pelo apoio financeiro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Efeitos da radioterapia sobre as glândulas salivares.....	10
1.2 Tratamento da xerostomia.....	20
2 ARTIGO.....	27
3 DISCUSSÃO.....	45
4 CONCLUSÕES.....	53
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
6 ANEXOS.....	62
Anexo A. Banco de dados.....	62
Anexo B. Escala visual analógica.....	63
Anexo C. Questionário de reações adversas.....	64
Anexo D. Aprovação COEP-UFMG.....	65

LISTA DE ABREVIações

EVA	Escala visual analógica
Gy	Grey
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IgA	Imunoglobulina A
ml	Mililitros
mg	Miligramas
pH	Potencial de hidrogênio iônico
STE	Saliva total estimulada
STR	Saliva total em repouso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas, demográficas e de radioterapia do grupo de estudo	40
Tabela 2. Saliva total em repouso (ml/min) dos indivíduos nas diferentes fases do estudo	41
Tabela 3. Saliva total estimulada (ml/min) dos indivíduos nas diferentes fases do estudo	42
Tabela 4. Valores da escala visual analógica (cm) dos indivíduos nas diferentes fases do estudo	43
Tabela 5. Queixa de xerostomia dos indivíduos nas diferentes fases do estudo	44

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar se o uso do betanecol durante a radioterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço previne a xerostomia e diminuição do fluxo salivar induzidos pela radiação, em comparação com a saliva artificial. Os pacientes que iriam iniciar a radioterapia foram aleatoriamente divididos em dois grupos: betanecol (Grupo 1) e saliva artificial (Grupo 2). Os medicamentos foram administrados concomitantemente à radioterapia. A saliva total em repouso (STR) e a saliva total estimulada (STE) de cada paciente foram coletadas em quatro estágios diferentes: basal, durante, imediatamente após e ao menos dois meses após o término da radioterapia. Sempre que a saliva era coletada a xerostomia era avaliada por meio da escala visual analógica (EVA). Além disso, era perguntado aos pacientes se eles sentiam a boca seca. Um total de 43 pacientes foi randomizado neste ensaio clínico. Os grupos eram semelhantes quanto à idade, gênero, local do tumor primário, estadiamento do tumor, esquema de tratamento, equipamento de radioterapia e campo de irradiação. A STR imediatamente após a radioterapia foi significativamente maior no grupo 1 ($p=0.03$). Os demais valores de fluxo salivar foram sempre maiores no grupo 1, porém sem significância estatística. Além disso, os valores de EVA eram menores a queixa de xerostomia menos prevalente no grupo 1, novamente sem significância estatística. O uso do betanecol durante a radioterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço está associado a maiores valores de STR imediatamente após a radioterapia, em comparação a um grupo semelhante de pacientes que não haviam usado betanecol.

1 INTRODUÇÃO

1.1 EFEITOS DA RADIOTERAPIA SOBRE AS GLANDULAS SALIVARES

Os tumores malignos das vias aerodigestivas superiores possuem taxas de incidência, em países não desenvolvidos, superadas somente pelas do câncer de colo uterino. Anualmente, são diagnosticados no mundo cerca de 870 mil novos casos desses tumores (PARKIN et al., 1993).

Para a maior parte das dessas neoplasias, o tratamento de escolha é a cirurgia associada à radioterapia pós-operatória. Cirurgia e radioterapia são formas de tratamento para a doença localizada ou regionalizada (MANTRAVADI et al., 1983; SPAULDING et al., 1991).

Na radioterapia em região de cabeça e pescoço, muitas vezes as glândulas salivares são incluídas no campo de irradiação. Sendo assim, uma das reações adversas mais freqüentes da radioterapia nessa região é a xerostomia, que é definida como a queixa do paciente de sentir “boca seca”. A xerostomia pode estar associada ou não à diminuição do fluxo salivar (LOGEMANN et al., 2000; POW et al., 2003). Os pacientes com xerostomia queixam-se de desconforto bucal, ardência, perda do paladar e apresentam dificuldades na fala e deglutição (GARG; MALO, 1997; LOGEMANN et al., 2000; DAVIES et al., 2002). A saliva sofre também alterações qualitativas decorrentes da radioterapia, como diminuição da atividade das amilases, capacidade tampão e do pH. Ocorrem também alterações dos diversos eletrólitos tais como cálcio, potássio, sódio e fosfato (MAKKONEN et al., 1986; POW et al., 2003; ALMSTAHL E WIKSTRÖM, 2003; MOELLER et al., 2004). Desta forma, os indivíduos que foram irradiados são mais

susceptíveis à doença periodontal, cáries rampantes e infecções bucais fúngicas e bacterianas (GUCHELAAR et al., 1997; HANCOCK et al., 2003).

A saliva é uma secreção exócrina clara, muco-serosa, levemente ácida (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001). Estima-se que um indivíduo normal produza entre 800 e 1500 ml de saliva ao longo de um dia. As glândulas salivares são compostas por ácinos e por ductos. Os ácinos são responsáveis pela produção de uma secreção primária contendo ptialina e/ou mucina, dependendo da glândula. A secreção serosa contém ptialina, uma enzima para a digestão do amido, e a secreção mucosa contém mucina, com função de lubrificação da cavidade bucal. Desta forma, os ácinos definem qual tipo de secreção (serosa ou mucosa) irá ser produzida pela glândula. Os ductos têm a função de transportar a saliva para a cavidade bucal, bem como são responsáveis pelas trocas iônicas que modificam a secreção primária, definindo a composição final do fluido salivar (GUYTON; HALL, 1999). As glândulas parótidas são exclusivamente serosas; as glândulas submandibulares são mistas, mas predominantemente serosas; e as glândulas sublinguais são também mistas, porém predominantemente mucosas. Por último, as glândulas salivares menores, produzem saliva sero-mucosa (PEDERSEN et al., 2002).

A saliva é composta por 99% de água, além de diversos eletrólitos, incluindo sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato e fosfatos. Além disso, a saliva contém imunoglobulinas, enzimas, mucinas, proteínas diversas e produtos nitrogenados, como uréia e amônia. Estes componentes regulam o pH e capacidade tampão da saliva (bicarbonatos, fosfatos e uréia); lavam, agregam e/ou aderem microrganismos bucais e contribuem para o metabolismo da placa dentária (proteínas macromoleculares e mucinas); trabalham em conjunto como fatores anti-solubilizantes e modulam o processo de desmineralização e remineralização (cálcio, fosfato e proteínas); e apresentam

atividade antimicrobiana (imunoglobulinas, proteínas e enzimas) (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

O pH normal da saliva varia entre 6 e 7, ou seja, é um fluido ligeiramente ácido. O pH da saliva varia entre 5,3 (fluxo baixo) e 7,8 (fluxo máximo). As glândulas salivares maiores contribuem com a maior parte da secreção salivar (cerca de 90%) e dos componentes eletrolíticos, enquanto que as glândulas salivares menores pouco contribuem para o volume da secreção, mas contribuem com a maior parte das substâncias do grupo sanguíneo. Quando em repouso, 65% da saliva é produzida pelas glândulas submandibulares, 20% das parótidas, 5% das sublinguais e menos de 10% das glândulas salivares menores (EDGAR, 1990). A presença de estímulo muda radicalmente a contribuição percentual de cada glândula, sendo que parótidas produzem nestas situações mais de 50% do fluido salivar (JENSEN et al., 2002). Existe uma grande variabilidade dos valores dos fluxos salivares entre diferentes indivíduos. Em condições normais, o fluxo médio da saliva total em repouso (STR) é aproximadamente 0,3 ml/min e da saliva total estimulada (STE) em torno de 1,5 ml/min (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; JENSEN et al., 2003).

A hipofunção da glândula salivar é definida como qualquer redução objetivamente demonstrável no fluxo salivar glandular total e/ou de uma glândula individual (NAVAZESH et al., 1992). A hipofunção salivar pode ser iatrogênica, decorrente de doenças das glândulas salivares ou ter outras causas mais raras, mas não é considerada uma consequência fisiológica do envelhecimento. As causas iatrogênicas incluem uso de medicamentos, radioterapia na região e doença do enxerto contra o hospedeiro. Doenças como Síndrome de Sjögren, sarcoidose, diabetes melito não controlado, infecções pelos vírus HIV e da hepatite C também estão associadas com a hipofunção salivar. Além destas, outras causas mais raras como amiloidose e doença de Wegener, também podem

causar hipofunção das glândulas salivares (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; PORTER et al., 2004). A hipofunção das glândulas salivares também é comum em pacientes com neoplasias malignas avançadas, embora se deva na grande maioria dos casos à ação de medicamentos, não decorrendo da doença em si (DAVIES et al., 2002). De fato, os valores de STR e STE de pacientes com carcinomas na região da cabeça e pescoço são equivalentes aos valores encontrados em pacientes sadios (MÖLLER et al., 2004).

Os mecanismos dos efeitos da radiação sobre as glândulas salivares são controversos (NAGLER, 2002). Levando-se em conta que a radiação atua sobre células com alto índice mitótico e que as células salivares não apresentam esta característica – permanecendo na posição do ciclo celular G1 por períodos prolongados – não se compreende por que estas sejam tão radiosensíveis (BERTHONG, 1986; JENSEN et al., 2003). Já que as células serosas normais não estão em constante crescimento e divisão, é pouco provável que as alterações imediatas da radioterapia decorram de efeitos sobre a divisão celular. Desta forma, os efeitos iniciais da radiação sobre as glândulas salivares parecem ser causados por apoptose, sendo que a necrose teria papel em um estágio mais tardio. Acredita-se que os ácinos serosos sejam mais susceptíveis à radiação que os mucosos. Com isso, nas primeiras semanas de radioterapia a saliva torna-se viscosa e mucosa, o que é um indicativo de que os ácinos mucosos ainda estão funcionais. Poder-se-ia supor, assim, que as glândulas parótidas seriam mais radiosensíveis que as submandibulares (FRANK et al., 1965; STEPHENS et al., 1991; VALDEZ, 1991; GUCHELAAR et al., 1997; SILVERMAN, 1999). O fato de a STE decair mais rapidamente e mais acentuadamente do que a STR pode ser outro indicativo de que a glândula parótida, que é constituída por ácinos serosos, é mais sensível à radiação (MÖELLER et al., 2004). Porém, o mecanismo específico desta maior radiosensibilidade de ácinos serosos permanece ainda desconhecido (JENSEN et al., 2003). Uma das possíveis

causas seria a presença de metais pesados dentro dos grânulos secretores serosos, os quais ao serem irradiados liberariam radicais livres ativos (NAGLER; LAUFER, 1998). Por outro lado, um recente estudo clínico demonstrou que as glândulas submandibulares e sublinguais não são mais resistentes à radiação do que as parótidas (BURLAGE et al., 2001).

O grau de disfunção salivar induzida pela radiação varia de acordo com fatores como campo de radiação, dose, volume e função da glândula salivar antes do tratamento (MIRA et al., 1987). Além disso, células-tronco presentes na subunidade funcional (ácinos secretores e sistema ductal) das glândulas salivares desempenham um importante papel na recuperação pós-irradiação, e a capacidade de repopulação destas células é um fator determinante na gravidade do dano causado pela radioterapia às glândulas salivares (JENSEN et al., 2003).

Os efeitos deletérios da radiação sobre as glândulas salivares são observados já nas primeiras semanas da radioterapia. Nas duas primeiras semanas de radioterapia, numa dose cumulativa de 20 Gy, já ocorre perda de cerca de 80% da função salivar (BURLAGE et al., 2001; BONAN et al., 2003; MÖELLER et al., 2004). O estudo de Someya et al. (2003) avaliou a relação entre fluxo salivar e a dose de radiação. A STR de indivíduos que receberam acima de 40 Gy de radiação foi próxima de zero. Nos pacientes que receberam entre 40 e 50 Gy de radiação, a STE aumentou significativamente, na maioria dos indivíduos. Porém, quando as doses excederam 58 Gy, a grande maioria dos pacientes não apresentou aumento significativo do fluxo salivar, mesmo sob estímulo. No relato de Pow et al. (2003), pacientes que receberam em média 72 Gy de radiação apresentaram uma redução no fluxo salivar da ordem de 18 ou 19 vezes. No estudo de Möeller et al. (2004), o decréscimo mais acentuado do fluxo salivar ocorreu nas primeiras semanas da radioterapia, e entre um e meio a três meses pós-radioterapia. Os autores

verificaram que durante a radioterapia ocorreu perda de mais de 65% da função salivar, em relação aos valores pré-radioterapia. A verificação do fluxo salivar seis meses após a radioterapia demonstrou que a redução da função salivar foi reduzida em mais de 95%, tanto para a STR como para a STE. Por último, os autores verificaram o fluxo salivar um ano após a radioterapia, sendo a perda média da função salivar de 93% em relação aos valores pré-radioterapia.

Uma das primeiras investigações sobre a relação entre o campo de irradiação e o fluxo salivar foi desenvolvida por Eneroth et al. (1972). Os autores observaram que as parótidas que não haviam sido incluídas no campo de radiação não demonstravam alterações anormais das taxas de secreção salivar, imediatamente após nem oito meses após o término da radioterapia. Makkonen e Nordman (1987) buscaram relacionar o volume das glândulas salivares irradiado e a quantidade de saliva produzida, por meio da medição da STE, em pacientes previamente irradiados. Os autores verificaram que quando nenhuma das glândulas maiores foi incluída no campo de radiação, os danos à função salivar foram mínimos; quando as duas parótidas e grande parte das submandibulares e sublinguais foram incluídas no campo de radiação, ocorreu redução drástica da função salivar. Segundo os autores, o campo de radiação seria mais importante que a dose total de radiação aplicada sobre as glândulas, na determinação da função salivar pós-radioterapia. Valdez et al. (1993^a) avaliaram a STR e STE de pacientes que haviam sido irradiados e observaram que a disfunção salivar dos três pares de glândulas salivares maiores tiveram correlação direta com o campo de radiação. Observou-se que glândulas que haviam sido irradiadas apenas parcialmente tinham maior chance de apresentar função salivar residual, em comparação com glândulas que haviam sido integralmente irradiadas. Em um estudo prospectivo, Karlsson (1987) verificou que a inclusão de um ou mais pares de glândulas salivares maiores no campo de radiação é o

fator mais importante para definir a função salivar remanescente. As avaliações da função das glândulas salivares foram realizadas antes do início e logo após o término da radioterapia. O autor sugere ainda a exclusão de glândulas salivares maiores do campo de radiação, sempre que possível.

Visando correlacionar o campo de radiação com a função salivar, Liu et al. (1990) compararam a função salivar de quatro grupos de pacientes de acordo com o campo de radiação: campo de manto, campo facial unilateral, campos faciais bilaterais com inclusão de praticamente todas as glândulas salivares e campos faciais bilaterais com exclusão de grande parte da parótida. Foram coletados, em tubos de ensaio, o fluxo salivar em repouso e o fluxo estimulado pela mastigação de um filme de laboratório e os volumes foram determinados em mililitros. Nos grupos campo de manto e unilateral, que poupavam porções das glândulas salivares maiores, as reduções do fluxo foram bem menos acentuadas do que nos grupos bilaterais. Porém, mesmo no grupo unilateral houve uma diminuição significativa e permanente da saliva. Recentemente, a transferência cirúrgica de uma das glândulas submandibulares para a região submentoniana, de forma a excluí-la do campo de radiação, foi proposta por Jha et al. (2000). A técnica resultou em preservação da função glandular e preveniu a diminuição do fluxo salivar e xerostomia decorrentes da radioterapia em região de cabeça e pescoço. Bonan et al. (2003) verificaram que a redução do fluxo salivar foi mais acentuada quando a parótida estava incluída no campo de radiação. Neste estudo, foi colhido apenas a STR antes, durante, imediatamente após e 60-120 dias após a radioterapia.

Recentemente, foram desenvolvidas técnicas de radioterapia que visam diminuir ao máximo a exposição desnecessária de glândulas salivares maiores ao campo de radiação. No estudo de Eisbruch et al. (2001), as parótidas que foram excluídas do campo de radiação tiveram sua função preservada. Além disso, a queixa de xerostomia foi

menor e aliviou-se mais rapidamente quando apenas uma glândula foi irradiada, em comparação com quando ambas foram incluídas no campo de irradiação. Além disso, outros autores verificaram que quando os pacientes eram irradiados unilateralmente, a função das parótidas poupadas não era afetada e poderia compensar a função da parótida tratada, normalizando tanto o fluxo salivar parotídeo em repouso como o fluxo salivar parotídeo estimulado dos pacientes irradiados. Os autores avaliaram as taxas de saliva das glândulas ao início e até 24 meses após o término da radioterapia (HENSON et al., 1999; MALOUF et al., 2003).

Além de alterações quantitativas, sabe-se que a radioterapia resulta também em alterações qualitativas. Makkonen et al. (1986) demonstraram que a atividade das amilases salivares é inversamente proporcional à dose de radiação. Estes autores verificaram também altas concentrações de albumina, lactoferrina, lisozima, peroxidase salivar e mieloperoxidase durante a radioterapia. Porém, após o término da radioterapia, a concentração destes componentes retornou aos valores normais. Desta forma, as alterações qualitativas na saliva devem-se a efeitos em rede causados pelo próprio câncer, pela radiação, por doenças sistêmicas e medicamentos e por inflamação das mucosas. Funegard et al. (1994) investigaram as concentrações de proteínas totais, peroxidase salivar, hexosamina e IgA salivar. Foi observado aumento significativo destes componentes durante a radioterapia, que só normalizou seis meses após o término do tratamento radioterápico. Pow et al. (2003) verificaram que o pH e a capacidade tampão da saliva de pacientes irradiados são significativamente menores. Moeller et al. (2004) verificaram que ocorrem alterações no pH e na capacidade tampão da saliva dos pacientes que foram irradiados. Entretanto, os autores sugerem que o pH salivar não depende exclusivamente do fluxo. Foi confirmado, porém, que os pacientes com câncer realmente desenvolvem acidificação da STE, após serem irradiados em região de cabeça

e pescoço. Por outro lado, o pH da STR não se alterou, ou até mesmo superou os valores encontrados previamente à radioterapia.

Almstahl e Wikström (2003) avaliaram a concentração de eletrólitos – bicarbonato, sódio, potássio, cálcio e fóstato – na STE de pacientes que foram irradiados. Os autores verificaram que as concentrações de íons sódio, cálcio, potássio e fóstato estavam aumentadas, e que a concentração de bicarbonato estava ligeiramente diminuída nos pacientes irradiados. Por último, havia também diminuição do pH e da capacidade tampão da saliva nos pacientes irradiados.

A recuperação da função glandular permanece ainda controversa. Quando as doses de radiação estão dentro de certos limites, a função salivar gradualmente recupera-se até certo ponto. Porém, estas doses de tolerância e o mecanismo de recuperação ainda não foram definidos (SOMEYA et al., 2003). Bonan et al. (2003) avaliaram a função salivar antes, durante, imediatamente após e 60 a 120 dias depois da radioterapia, e verificaram que não houve recuperação da função salivar no intervalo de tempo estudado. Franzén et al. (1992) mostraram que pode haver recuperação parcial da função salivar quando a dose total de radiação for inferior a 52 Gy, após 6 a 18 meses do término da radioterapia. Funegard et al. (1994) verificaram recuperação de 70% da função salivar de parótidas que haviam recebido no máximo 52 Gy, também após 18 meses do final do tratamento radioterápico. Pyykonen et al. (1986) observaram recuperação mesmo com doses superiores a 52 Gy. Já no estudo de Someya et al. (2003), foi demonstrado que após irradiação com doses de até 50 Gy pode haver recuperação da função glandular, enquanto que, quando o paciente é submetido à doses maiores que 58 Gy, provavelmente não irá ocorrer recuperação significativa. Em contradição, no estudo de Möeller et al. (2004) todos os pacientes foram submetidos a mais de 50 Gy, recebendo em média 66 Gy, e mesmo assim os autores verificaram que muitos deles apresentaram

melhora da função salivar entre 6 meses e 1 ano pós-irradiação, mesmo que muito pequena. Semelhantemente, Ohrn et al. (2001) observaram ligeira recuperação do fluxo salivar e melhora da xerostomia apenas um mês após o término da radioterapia. Alguns estudos demonstraram um resultado peculiar: após uma redução inicial, ocorreu uma recuperação temporária da função salivar, especificamente entre a segunda e quarta semana de radioterapia. Foi sugerido que tal recuperação deve-se possivelmente a uma tentativa de reparo acinar por meio de repopulação celular, durante a radioterapia. Porém, deve-se ressaltar que a recuperação da função salivar temporária deve ser distinguida da recuperação salivar tardia (MAKKONEN et al., 1986; MÖELLER et al., 2004).

Em relação à xerostomia, em muitos casos não existe associação entre este sintoma e os achados objetivos de disfunção das glândulas salivares – ou seja, pacientes sem alterações no fluxo salivar podem se queixar de secura na boca. Alguns autores sugerem que a sensação de xerostomia está relacionada com a produção de saliva em repouso, sendo inversamente proporcional à essa (OHRN et al., 2001; GORSKY et al., 2004). Outra possível explicação para a xerostomia foi levantada por Dawes e Odlum (2004). Os autores investigaram o volume residual, ou seja, o volume de saliva que permanece na boca após o ato de engolir, em pessoas que haviam sido irradiadas. Em indivíduos saudáveis, este valor é de, em média, 0,77 ml. Foi verificado que pessoas que se queixavam de boca seca tinham volume de saliva residual significativamente menor (30%) do que o grupo controle. Os autores sugerem que a sensação de boca seca não estaria relacionada com a quantidade de saliva, mas sim com o volume residual, especialmente no palato duro onde a secura é facilmente percebida.

Por não se tratar de uma condição que aumenta o risco de óbito, a xerostomia é muitas vezes esquecida ou tratada como seqüela secundária nos pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço (SENN, 1997). Talvez esse descaso possa estar relacionado

à impotência que o profissional sente, visto que infelizmente ainda não existe nenhum tratamento 100% eficaz para a xerostomia.

1.2 TRATAMENTO DA XEROSTOMIA

A xerostomia induzida por radiação resulta de destruição parcial ou total das glândulas salivares (GUCHELAAR et al., 1997). O tratamento da xerostomia pode ser feito por meio do uso de estimulantes mecânicos/gustatórios, substitutos da saliva ou agentes sistêmicos (DAVIES, 1997; AMERONGEN; VEERMAN, 2003). Métodos alternativos, como a acupuntura, também já foram citados como forma de tratamento da xerostomia (JOHNSTONE et al., 2001). Estimulantes e substitutos da saliva geralmente atenuam apenas a xerostomia, sem alterar o fluxo salivar. Já os agentes sistêmicos além de atenuar a xerostomia, diminuem também os problemas bucais associados com a hipofunção das glândulas salivares, por meio da elevação do fluxo salivar. Desta forma, o tratamento de escolha da xerostomia associada à radioterapia deve ser por meio do uso de agentes sistêmicos (DAVIES; SINGER, 1994; DAVIES et al., 2002).

Estimulantes gustatórios e mecânicos representam uma alternativa freqüentemente utilizada pelos pacientes. O ácido ascórbico (vitamina C) é um estimulante gustatório freqüentemente usado para tratar a xerostomia, apesar de poucas evidências comprobatórias. Bjornstrom et al. (1990) testaram comprimidos de ácido ascórbico e verificaram que este foi mais eficaz do que a saliva artificial em pacientes com queixa de xerostomia de diferentes etiologias. Entretanto, apenas 23% dos pacientes queriam continuar o tratamento. Uma outra substância usada no tratamento da xerostomia é o ácido cítrico. Um bochecho contendo ácido cítrico a 1% foi eficaz no

tratamento da xerostomia em pacientes não-irradiados. Entretanto, pacientes com xerostomia induzida por radioterapia não obtiveram benefício ao usar o colutório (SPIELMAN et al., 1981). Outras substâncias, como o ácido málico, também já foram utilizadas para tratar a xerostomia. Porém, todas as substâncias supracitadas são capazes de desmineralizar os dentes e não se recomenda o seu uso por tempo prolongado (DAVIES, 1997).

Entre os estimulantes mecânicos, o chiclete é o que já foi mais estudado. Foi demonstrado que mascar chicletes aumenta o fluxo salivar, apesar da duração dos efeitos não ter sido registrada (DAVIES, 1997). No estudo de Bjornstrom et al. (1990), mascar chicletes foi o tratamento preferido dos pacientes com xerostomia.

Os substitutos da saliva são geralmente indicados aos pacientes que não apresentam qualquer função salivar. Estes estão disponíveis sob diversas formas comerciais e aumentam a lubrificação e a hidratação dos tecidos, com isso mantendo a saúde e a função bucal (GUCHELAAR et al., 1997; PORTER et al., 2004). Tais produtos imitam a textura da saliva, porém sem apresentar os seus componentes e as suas propriedades antimicrobianas. Mesmo assim, um grande número de pacientes é beneficiado (HANCOCK et al., 2003). Como maior desvantagem destes produtos pode-se citar o seu alto custo, bem como a natureza temporária de seus efeitos. Outra queixa freqüente é o gosto das formulações, que pode ser alterado devido aos efeitos da radioterapia sobre o paladar dos pacientes (GUCHELAAR et al., 1997; WARDE et al., 2000).

Olsson e Axell (1991) compararam uma saliva artificial contendo mucina e carboximetilcelulose com a água no tratamento da xerostomia causada por variadas causas. Os pacientes receberam 15 ml das soluções para bochechar, e os efeitos subjetivos e objetivos (medidas de fricção de mucos) foram registrados. A duração média

da melhora subjetiva com a água foi de 12 minutos enquanto que da melhora objetiva foi de 5 minutos e meio. Com a saliva artificial, os valores foram aproximadamente duas vezes maiores.

Epstein et al. (1999) avaliaram o gel Oral Balance[®] e pasta de dente Biotene[®] em comparação com placebo, em relação ao fluxo salivar, xerostomia e colonização por *Candida* e flora cariogênica. Os pacientes relataram melhora da lubrificação da boca, apesar de diferenças estatísticas não terem sido obtidas. Os produtos não exerceram efeitos sobre a colonização por *Candida* e flora cariogênica. O estudo de Warde et al. (2000) avaliou a utilidade do produto Oral Balance[®] para tratar a xerostomia em pacientes que haviam sido irradiados. Foram incluídos no estudo 28 pacientes, os quais usaram o produto durante dois meses. A queixa de xerostomia foi avaliada com o uso da escala visua analógica (EVA); em 54% dos pacientes houve um aumento de até 10 mm em relação ao valor de EVA inicial. Em 35% dos pacientes, o aumento do valor de EVA foi maior ou igual a 25 mm. Além disso, houve redução do desconforto bucal e da capacidade de alimentar. Os autores ressaltam, porém, que apenas 10 pacientes continuaram o uso do produto após o término da pesquisa, o que indica a baixa conveniência do tratamento.

Momm e Guttenberg (2002) avaliaram uma forma de substituto de saliva que continha mucina, em 59 pacientes que haviam sido submetidos à radioterapia previamente, fazendo uma comparação com uso prévio de outras formas de salivas artificiais. O produto avaliado pelos autores foi usado em média 11 vezes ao dia, enquanto que produtos prévios eram usados em média 16 vezes ao dia. Foi avaliada também a qualidade do sono, por meio de um questionário, sendo que houve melhora significativa desta, com o uso do produto contendo mucina. No estudo, os pacientes mais

velhos tiveram mais proveito com o uso do produto. Alguns pacientes rejeitaram o produto, alegando que a garrafa era muito grande, gosto do produto, ou aversão à saliva, que é obtida do estômago do porco.

Outra opção para tratar os pacientes xerostômicos é a utilização de medicamentos sistêmicos – os sialogogos, especialmente os parassimpaticomiméticos. Os parassimpaticomiméticos induzem a formação de grande quantidade de saliva aquosa, ao contrário dos estimuladores simpáticos, que induzem a formação de saliva viscosa e espumosa. Por este motivo, os primeiros são mais utilizados que os últimos (AMEROGEN; VEERMAN, 2003). Além disso, estudos que compararam substitutos da saliva com estimulantes da saliva mostraram que os pacientes preferem os últimos (DAVIES, 1997).

Os sialogogos podem ser definidos como estimuladores sistêmicos de glândulas salivares. Estes medicamentos aumentam o fluxo salivar e requerem parênquima glandular funcional para que possam exercer seus efeitos. Existem alguns sialogogos parassimpáticos disponíveis no mercado, sendo que a pilocarpina é o mais estudado (JOHNSON et al., 1993; WISEMAN; FAULDS, 1995; RIEKE et al., 1995; HAMLAR et al., 1997; BERNARDI et al., 2002).

No estudo de Horiot et al. (2000), a pilocarpina melhorou a qualidade de vida de 65% dos pacientes. Os pacientes fizeram uso do medicamento durante 12 semanas, em doses diárias que variaram entre 15 mg e 25 mg. Neste mesmo estudo, verificou-se que a resposta à pilocarpina independe da dose total de radiação à qual o paciente foi submetido, traz benefícios mesmo quando grandes áreas das glândulas salivares foram irradiadas e sua ação primária se daria possivelmente por meio da estimulação de glândulas salivares menores.

Tendo em vista os benefícios da pilocarpina quando administrada em pacientes que haviam sido previamente submetidos à radioterapia, alguns autores avaliaram se o medicamento traria benefícios se utilizado durante o curso da radioterapia. Com isso, alguns trabalhos testaram a hipótese de que a pilocarpina, usada concomitantemente à radioterapia, diminuiria a disfunção glandular salivar e a xerostomia. Trabalhos confirmam que a pilocarpina administrada em concentração de 5 mg três vezes ao dia, durante a radioterapia, diminui de forma significativa a xerostomia (ZIMMERMAN et al., 1997; HADDAD; KARIMI 2002).

O betanecol é um éster carbâmico da β -metilcolina e é um análogo da acetilcolina, porém resistente à ação das colinesterases, o que resulta em ação mais prolongada. A maior parte da ação deste medicamento deve-se aos seus efeitos muscarínicos, sendo que seus efeitos nicotínicos são mínimos ou mesmo ausentes. Atualmente, o betanecol é utilizado principalmente para o tratamento da retenção urinária pós-operatória e pós-parto. Utilizando-se as doses de 10 a 50 mg quatro vezes ao dia, não são observados efeitos sobre a frequência cardíaca, pressão arterial ou circulação periférica. O fármaco é contraindicado para pacientes com hipertireoidismo, asma, bradicardia pronunciada e hipotensão, além de pacientes que apresentam doença coronária, epilepsia ou doença de Parkinson. As reações adversas incluem desconforto abdominal, náuseas, diarreia, cefaléia, sudorese, lacrimação e broncoconstrição (EPSTEIN et al., 1994).

O primeiro autor a testar o betanecol no tratamento da xerostomia foi Everett em 1975. O autor utilizou o betanecol para tratar as reações adversas anti-colinérgicas dos antidepressivos tricíclicos, que incluem inibição do fluxo salivar e xerostomia com conseqüente disgeusia e disfagia. Foram administradas 25 mg de betanecol, três vezes ao dia (t.i.d), e verificou-se que dos 19 pacientes tratados, 18 relataram melhora dos sintomas. Em seguida, Schubert (1979) testou o medicamento para atenuar as reações

adversas da fenotiazina. O autor relatou um caso em que um paciente obteve melhora na salivação ao ser tratado com 25 mg (t.i.d) de betanecol. Rosen et al. (1993) realizaram o primeiro ensaio clínico duplo-cego com o betanecol para tratar reações adversas em 26 pacientes que usavam antidepressivos (nortriptilina). Verificou-se diminuição significativa da queixa de xerostomia entre os pacientes que estavam usando o betanecol (10 mg t.i.d), bem como aumento do fluxo salivar, embora sem diferenças estatisticamente significativas. Cordioli (2001) recomenda o betanecol para amenizar a sensação de boca seca decorrente do uso de drogas neurolépticas. Kapila et al. (1984) também demonstraram que o betanecol é capaz de aumentar o fluxo salivar, ao utilizar o medicamento para estudar a relação entre a taxa de deglutição e o fluxo salivar. Os autores verificaram um aumento de seis vezes na produção de saliva após a administração de 5 mg do fármaco por via subcutânea.

O primeiro estudo a avaliar o betanecol no tratamento da xerostomia induzida por radioterapia foi realizado por Epstein et al. (1994). Os autores avaliaram a eficácia do fármaco em 29 pacientes com neoplasias malignas (carcinoma epidermóide) que haviam recebido em média 53 Gy de radiação na região de cabeça e pescoço. O medicamento foi administrado em dose de 25 mg, por via sistêmica oral, t.i.d., As doses foram aumentadas para 50 mg, t.i.d., nos casos em que não houve aumento da quantidade de saliva. Para registrar os sinais e sintomas, foi utilizado a EVA. Os autores verificaram um aumento estatisticamente significativo nos valores de STR e STE e concluíram que o betanecol é uma alternativa terapêutica para este grupo de pacientes. Porém, não houve correlação entre os achados objetivos e os relatos subjetivos em todos os pacientes. Uma possível razão para isto seria que, apesar do aumento objetivo, este não foi suficiente para atingir os níveis salivares mínimos para melhora subjetiva do quadro de xerostomia. Segundo os autores o betanecol, em doses diárias de 75 mg, não induz reações adversas.

Apenas um estudo (GORSKY et al., 2004) comparou a pilocarpina e o betanecol para o tratamento da xerostomia causada pela radioterapia. Os fármacos foram utilizados por via sistêmica em um grupo de 42 pacientes que haviam sido submetidos à radioterapia para o tratamento de neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. A pilocarpina foi administrada três ou quatro vezes ao dia, em dose de 5 mg. O betanecol foi administrado t.i.d., na dose de 25 mg. O período de administração das drogas foi de duas ou três semanas, dependendo da necessidade de aumento da dose ou de descontinuidade do uso. Os autores verificaram que houve aumento significativo da STR após uso de ambos os medicamentos. Como não houve aumento significativo da STE, os autores sugeriram que a redução da xerostomia pode estar relacionada com a saliva produzida na ausência de estímulo. Houve relato de aumento na sensação de umedecimento da boca de 25% para os pacientes tratados com a pilocarpina e de 33% para aqueles tratados com o betanecol. Além disso, houve redução do desconforto bucal e melhora do paladar após uso do betanecol, mas não após uso da pilocarpina. Esses autores relataram que o betanecol causa reações adversas semelhantes àsquelas induzidas pela pilocarpina, quando doses de 75 mg da droga são administradas diariamente. Neste mesmo estudo, cerca de 50% dos pacientes desenvolveram alguma espécie de reação adversa.

Embora sejam poucos os estudos com o betanecol, a droga pode ser promissora no tratamento da xerostomia, justificada principalmente pelo seu baixo custo comparado com a pilocarpina. Desta forma, o objetivo deste estudo foi verificar se o uso do betanecol durante a radioterapia para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço previne a xerostomia e diminuição do fluxo salivar induzidos pela radiação, em comparação com a saliva artificial.

2 ARTIGO

Title: A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer

Authors:

1. Bruno Correia JHAM, DDS, Graduate student. Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Brazil.
2. Inah Vanetti TEIXEIRA. Undergraduate student. Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Brazil.
3. Clarissa Gonçalves ABOUD. Undergraduate student. Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Brazil.
4. André Lopes CARVALHO. MD, PhD. Department of Head and Neck Surgery. AC Camargo Hospital, Brazil.
5. Márcio de Matos COELHO. PhD. Department of Pharmaceutical Products. School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Brazil.
6. Addah Regina da Silva FREIRE. DDS, PhD. Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Brazil.

Correspondence to:

Addah Regina da Silva Freire
Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Odontologia
Av Antônio Carlos, 6627, Pampulha
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
Zipcode 31270-901
Email: addahfreire@gmail.com, FAX: +55 31 3499-2472

Abstract

The aim of this study was to verify whether the use of bethanechol during radiotherapy (RT) for head and neck cancer (HNC) prevents radiation-induced xerostomia and reduced salivary flow. Patients that would begin RT were randomly allocated into bethanechol (group 1) or artificial saliva (group 2). The drug was administered during the course of radiotherapy. Whole resting saliva (WRS) and whole stimulated saliva (WSS) were collected from all the patients at the following four stages: baseline, during, immediately after, and at least two months after the end of RT. Each time saliva was collected, xerostomia was assessed by a subjective visual analogue scale (VAS). In addition, patients answered whether they felt or not their mouth dry. A total of 43 patients was randomized into this clinical trial. Age, gender, tumor site, tumor stage, treatment plan, RT equipment and RT field were similarly distributed among groups. WRS immediately after RT was significantly higher in group 1 ($p=0.03$). The remaining measurements of salivary flows were always higher in group 1, but without statistical significance. In general, VAS values were lower and xerostomia complaint was less common in group 1, once again without statistical significance. The use of bethanechol during RT for HNC cancer was associated with significantly higher WRS immediately after RT in comparison to a similar cohort of patients who had not received bethanechol.

Keywords: Bethanechol; head and neck cancer; radiotherapy; salivary glands; salivary flow; xerostomia

Introduction

Although radiotherapy (RT) can be very effective for the treatment of head and neck cancers (HNC), irradiation of salivary glands leads to reduced salivary flow, changes in electrolyte and immunoglobulin composition of saliva, reduction of its pH, and repopulation of the mouth by cariogenic microorganisms. In addition to oral dryness and discomfort, patients with xerostomia often have difficulty with mastication, swallowing, speech and sleep. They are also at high risk for developing caries and periodontal disease.^{1,2}

The most accepted treatment for RT-induced xerostomia once it is established is the use of systemic sialogogues, more specifically pilocarpine hydrochloride.³ Since the most significant decrease in flow rates and xerostomia-associated problems are observed during the first weeks of irradiation,^{4,5} some authors tested pilocarpine concomitantly to RT and obtained favorable results.^{2,5,6}

Recently, bethanechol chloride was tested for the treatment of radiation-induced xerostomia. The drug was considered an effective therapeutic option for the treatment of post-radiation xerostomia, and proven to be as effective as pilocarpine.^{7,8} However, the effectiveness of bethanechol concomitant to RT treatment has not yet been assessed. Our rationale was that bethanechol could be even more effective when administered concomitant to RT, as shown with pilocarpine. In addition, bethanechol may cost up to 90% less than pilocarpine.⁹

The aim of this study was to verify whether the use of bethanechol concomitant to RT for HNC would prevent post-radiation xerostomia and salivary flow reduction.

Patients and Methods

The Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) approved this randomized prospective clinical trial (protocol no. 421/04). Patients were

recruited in Belo Horizonte, MG, Brazil, from three hospitals. Head and Neck surgeons and radiotherapists would refer patients to the Oncology Service at the UFMG Dental School, where they would receive assistance before, during, and after RT, on a weekly basis. Adult subjects, with biopsy-proven malignant neoplasm of the head and neck region, who received external beam RT, encompassing one or more major salivary glands, for a minimum of 45 Gy, from October 2004 to July 2005, were selected for the study. Patients with any systemic conditions that might induce an adverse reaction with bethanechol, e.g., patients that were on tricyclic antidepressants, antihistamines with anticholinergic effects, beta blockers, and those with known hypersensitivity to bethanechol were not selected.

After informed consent, patients that would begin RT were randomly allocated into oral bethanechol (Liberan[®]) 25 mg, three times a day (6 a.m., 2 p.m., and 10 p.m.) (Group 1), or artificial saliva (OralBalance[®]) (Group 2). The latter was used as control group, since it does not exert effects on salivary gland and in addition provides symptomatic relief of xerostomia, thus not leaving patients without treatment.¹ For obvious reasons, it was not possible for the study to be double-blinded. The daily timing of bethanechol administration with respect to RT was not standardized, and compliance was measured by counting the number of pills remaining at each week. Using the Epi-Info[®] software version 6.04b, six lists with a randomized sequence for patient allocation were generated (randomization codes with block-size of eight). Prior to allocation patients were stratified by RT treatment field (facial, cervical, and cervico-facial) and by age (less than or equal to 65 and over 65). Age stratification was used because at age 65, around 40% of the population reports xerostomia.¹⁰

The drug was administered with irradiation and used until the end of RT. Whole resting saliva (WRS) and whole stimulated saliva (WSS) flows were collected from all the

patients at the following four stages: baseline, between the 15th and 19th RT session, immediately after, and at least two months after the end of RT. WRS and WSS samples were collected in sterile beakers through the draining and the rubber methods, respectively.^{11,12} Patients were placed in a quiet room and asked not to drink, eat or clean their mouths one hour before saliva collection. They were instructed not to swallow any saliva during the five-minute collection period. Following the collection, the sample was weighed and the flow was adjusted in ml/min.¹³ Each time saliva was collected, xerostomia was also assessed by a subjective visual analogue scale (VAS).¹⁴ The patient would read eight specific questions about his/her xerostomia and mark a line indicating the severity of xerostomia by the length of each segment. The subjective xerostomia score (cm) for each patient was determined by the averaged length of marked segments in the questionnaire. In addition, patients answered whether they felt or not their mouth dry (“yes/no”). Side effects were registered using a questionnaire that patients answered at the end of the third stage of the study.

For statistical analysis, chi-square, Fisher’s exact test and Mann-Whitney test were applied, using the SPSS software. Statistical significance was considered at the 5% level.

Results

A total of 55 patients was considered for enrollment. Of these, 12 were not eligible to take bethanechol, due to systemic conditions. All 43 remaining patients accepted to participate and were randomized into the trial. Age, gender, tumor site, tumor stage, treatment plan, RT equipment and RT field were similarly distributed among groups (Table 1). Time elapsed from the end of RT until the last stage of the study ranged from 60 to 300 days (mean 108). Collections in group 1 were performed later, however without statistical

significance ($p=0.20$). Compliance with dosing schedule of bethanechol was considered satisfactory.

Table 2 shows WRS values of both groups. Baseline values did not differ significantly between groups ($p=0.99$). It was observed that in group 1 mean WRS values were always higher than in group 2. However, statistical significance was only achieved for salivary flow immediately after RT ($p=0.03$). Mean WSS was similar at baseline ($p=0.97$) and always higher in group 1 for the remaining course of the study (Table 3). However, statistical significance was not achieved.

When assessing VAS values, it was observed that in group 1 mean values were less increased throughout treatment course. Once again, statistical significance was not achieved, although in the last stages a trend towards it was seen (Table 4). Regarding patients' xerostomia complain, it was verified that the percentage of subjects in group 1 complaining of dry mouth was lower than in group 2 at all stages of the study. Once again, p values tended to decrease at the final stages of the study (Table 5).

Patients that used bethanechol reported the following side effects: lacrimation (three patients), nervousness (three patients), frequent urination (three patients), sweating (two patients), feeling of warmth on face (two patients), cramps (one patient), diarrhea (one patient) and nausea (one patient). One patient using bethanechol dropped out of the study due to excessive sweating (Grade 2 severity; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE, v3.0). In group 2, two patients reported nausea while using artificial saliva. No patient discontinued artificial saliva due to side effects.

Discussion

The irradiation damage to the salivary glands was first described in 1911, however, its underlying mechanism is still considered an enigma and its outcome remains unresolved.¹⁵ Salivary glands belong to the group of acute responding tissues, although they have a slow turnover. The high radiosensitivity for early effects of these tissues suggests a nonclassical mechanism of action, the most possible being selective radiation damage to the plasma membrane of the secretory cells, causing disturbance of water excretion. Late damage is likely classical in nature, i.e., lack of proper cell renewal because of DNA damage to progenitor and stem cells, and damage to the extracellular environment. DNA damage most likely results from free radicals generated by irradiation in the presence of intracellular redox-active metal ions such as those of iron and copper.^{16,17}

Clinical trials have shown that pilocarpine is able to reduce the symptoms of RT-induced xerostomia.^{18,19} Apparently, pilocarpine works by stimulating the salivary glands through its cholinergic parasympathomimetic action.⁵

Bethanechol is a carbamic ester of β -methylcholine resistant to the action of cholinesterase, thus having longer duration. Most of the drug's effect is due to its muscarinic activity. Currently, bethanechol is used for the treatment of postoperative and postpartum urinary retention. When recommended doses (25 to 200 mg/day) are used, no effects on heart rate, blood pressure, or peripheral circulation are observed.^{7,8}

Only two clinical trials have evaluated the effect of bethanechol on HNC patients with radiation-induced xerostomia. In the pilot study by Epstein et al.⁷ in 1994, a significant increase in the volume of WRS and of WSS was verified. There was no correlation between objective findings and subjective reports by the patients. Later, Gorsky et al.⁸ sought to compare bethanechol and pilocarpine for the treatment of postradiation

xerostomia. They found statistical significance for WRS for both groups of drugs, and also for subjective reports of xerostomia.

This was the first study to assess the efficacy of bethanechol concomitant to RT. Our major finding was that the WRS immediately after RT was significantly increased in patients that used bethanechol ($p=0.03$). Similarly, other studies showed that the use of sialogogues protected WRS.^{6,8} In fact, it has been stated that higher WRS values could be related to less severe xerostomia.⁸ Thus, the significant increase in WRS seen in bethanechol patients of our study may have accounted for their lower VAS values and could explain why they complained less of dry mouth.

Salivary flow decreased continuously during our study, whereas xerostomia increased. However, salivary flows were always higher in group 1, but without statistical significance (except for WRS immediately after RT). Likewise, VAS values were lower and xerostomia complaint was less common in group 1, without statistical significance. Similar results have been reported for pilocarpine, in which, although significance levels were not achieved, severity of xerostomia and salivary flow decrease were always less pronounced in comparison to placebo.^{1,6,20}

The last stage of our study consisted of salivary gland function assessments on an average of three months after RT. Previous studies that administered pilocarpine during RT continued the drug for up to three months after RT ended, and thus authors could not determine whether the observed benefit was due to the concomitant or the postradiation component of the therapy.^{2,5} In contrast, in our study the medications were interrupted when RT ended. We observed that at the last stage of our study the difference between groups 1 and 2 was very close to statistical significance in relation to WSS, VAS scores, and xerostomia complaint ($p=0.06$, 0.05 , and 0.05 , respectively). Thus, it is possible that bethanechol exerts its beneficial effects on a long-term basis. However, we also observed

that once the patients stopped taking bethanechol, VAS scores and xerostomia complaint increased, in comparison to previous assessments. Two factors may explain this finding: first, it is expected that once the patients stop taking sialogogues, their beneficial effects disappear and secondly, acinar necrosis and gland atrophy are known to progress up to eight months after RT.⁴ Thus, studies with longer follow-up duration are required to determine whether bethanechol is truly effective for long-term prevention of chronic xerostomia or more useful during its acute phase.

The protective effect of pilocarpine over salivary glands is not fully understood.¹⁷ Some authors state that it is pharmacologically mediated, with pilocarpine being able to cause depletion of secretory granules in serous cells and consequently decrease radiation-induced salivary damage.⁵ Others postulate that pilocarpine acts by stimulation of minor salivary glands outside the radiation field.^{6,21} It is possible that the mechanism by which pilocarpine protects salivary gland function in some patients may also apply to bethanechol, as both drugs have similar mechanisms of action. Nevertheless, further investigation is needed to define the role of bethanechol and pilocarpine in decreasing radiation-induced xerostomia.

The main limitation of our study was the small sample size. In addition, the evaluation of patient compliance by counting the number of pills remaining at each week is another limitation. Moreover, we were unable to double-blind the study because the tested products had different formulations. Drop-outs during clinical trials are frequently reported by other authors.^{2,20} In our study, patient dropout may have happened because our service is not hospital-based, thus making it more difficult for patients to comply with their appointment schedules. Although dropouts were higher in group 1, there was not a statistical significance ($p=0.35$). Side effects observed in this study were those expected for a cholinergic agonist. This is in agreement with previous studies in which bethanechol's

side effects are considered acceptable.^{8,19} One patient in our research had to interrupt the use of bethanechol, due to sudoresis.

Other strategies to reduce xerostomia in patients receiving RT for HNC are currently being evaluated. The use of conformal RT and intensity-modulated RT to spare major salivary glands of radiation has shown encouraging results in preventing xerostomia.²² In this case, care should be taken not to under-dose the tumor. In addition, radioprotector agents such as amifostine have shown to be effective, although toxicity is still a major concern.²³ Surgical transposition of the submandibular salivary glands outside the treatment portals has also been described as a successful method for the prevention of hyposalivation, but its indications are limited.²⁴ In the future, gene transfer to repair hypofunctional gland parenchyma or to produce secretory transgene products could also be an alternative treatment for radiation-induced xerostomia.²⁵

In conclusion, the use of bethanechol during RT for HNC was associated with significantly higher WRS immediately after RT in comparison to a similar cohort of patients who had not received bethanechol. Further studies comparing bethanechol and pilocarpine during RT, and with larger samples, are required to determine which drug provides the best cost/benefit ratio.

Acknowledgements

The authors would like to thank CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) for financial support, Apsen Laboratories for providing bethanechol (Liberan[®]), and Laclede for providing artificial saliva (Oral Balance[®]).

References

1. Warde P, Kroll B, O'sullivan B, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Supp Care Cancer* 2000; 8:203-8.
2. Haddah P, Karimi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol* 2002; 64:29-32.
3. Davies AN. The management of xerostomia: a review. *Eur J Cancer Care* 1997; 6: 209-14.
4. Möller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97:173-89.
5. Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, Juillard GF. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:571-5.
6. Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993; 71:1848-51.
7. Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, Le ND, Silverman SJr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77:610-4.
8. Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman SJr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97:190-5.

9. Taylor SE. Efficacy and economic evaluation of pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1489-97.
10. Billings RJ, Proskin HM, Moss ME. Xerostomia and associated factors in a community-dwelling adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1996; 24:312-6.
11. Bonan PRF, Pires FR, Lopes MA, Di Hipólito ODJr. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras* 2003; 17:156-60.
12. Almstahl A, Wikstrom M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch Oral Biol* 2003; 48:337-44.
13. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992; 71:1363-69.
14. Pai S, Ghezzi EM, Ship JA. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:311-6.
15. Nagler RM. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. *Oral Dis* 2002; 8:141-6.
16. Konings AWT, Coppes RB, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1187-94.
17. Nagler RM, Baum BJ. Prophylactic treatment reduces the severity of xerostomia following radiation therapy for oral cavity cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:247-50.
18. Johnson JT, Ferreti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New Eng J Med* 1993; 329: 390-5.

19. Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, et al. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:661-9.
20. Gornitsky M, Shenouda G, Sultanem K, et al. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:45-52.
21. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000; 55:233-9
22. Jabbari S, Kim HM, Feng M, et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:725-31.
23. Sasse AD, Clark LGO, Sasse EC, Clark OAC. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, in press.
24. Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:7-11.
25. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:213-25.

Tables

Table 1. Demographic, clinical and radiotherapy characteristics of the study group

Characteristic	Bethanechol (n=22)	Artificial saliva (n=21)	p value
Mean age, years (SD)	57.4 (15.1)	54.90 (12.54)	0.43
Gender (%)			
Female	22.7	23.3	1.00
Male	77.3	76.7	
Staging (UICC) (%)			
Stage I / II	13.6	19.0	0.70
Stage III / IV	86.4	81.0	
Treatment plan (%)			
RT	22.7	4.8	0.11
RT and chemotherapy	22.7	47.6	
Surgery and RT	54.6	47.6	
RT equipment (%)			
Cobalt	59.1	52.4	0.66
Linear accelerator	40.9	47.6	
RT field			
Facial	80.9	90.5	0.18
Cervical	14.3	0	
Facial-cervical	4.8	9.5	
Mean RT tumor dose, Gy (SD)	62.22 (69.24)	65.23 (72.26)	0.08

Table 2. Whole resting saliva values (ml/min) of subjects at different study stages

Time	Bethanechol				Artificial saliva				<i>p</i> value
	Mean	Median	SD	n	Mean	Median	SD	N	
Baseline	0.72	0.63	0.74	22	0.71	0.56	0.63	21	0.99
During RT	0.37	0.26	0.33	16	0.35	0.25	0.22	20	0.57
After RT	0.30	0.27	0.15	16	0.18	0.13	0.18	20	0.03
08-28 wk after RT	0.15	0.07	0.15	13 ^a	0.08	0.05	0.09	20 ^b	0.19

^aFive patients died, four patients dropped out

^bOne patient dropped out

Table 3. Whole stimulated saliva values (ml/min) of subjects at different study stages

Time	Bethanechol				Artificial saliva				<i>p</i> value
	Mean	Median	SD	n	Mean	Median	SD	n	
Baseline	1.18	1.03	0.86	21 ^a	1.17	0.94	0.80	20 ^a	0.97
During RT	0.42	0.28	0.38	15	0.35	0.25	0.22	18	0.93
After RT	0.36	0.25	0.28	14	0.23	0.18	0.16	18	0.09
08-28 wk after RT	0.32	0.21	0.34	13 ^b	0.11	0.05	0.16	16 ^c	0.06

^aOne patient was unable to stimulate saliva due to oncological surgery

^bFive patients died, four patients dropped out

^cThree patients died, one dropped out

Table 4. Visual analogue scales (cm) of subjects at different study stages

Time	Bethanechol				Artificial saliva				<i>p</i> value
	Mean	Median	SD	n	Mean	Median	SD	n	
Baseline	3.15	3.10	1.64	22	3.48	3.13	1.62	21	0.48
During RT	4.17	4.57	1.48	16	4.30	4.16	2.02	20	0.96
After RT	3.86	4.05	1.50	16	4.72	4.83	2.27	20	0.26
08-28 wk after RT	4.31	3.83	2.43	13 ^a	5.75	5.96	1.61	17 ^b	0.05

^aFive patients died, four patients dropped out

^bThree patients died, one dropped out

Table 5. Xerostomia complaint (%) of subjects at different study stages

Time	Bethanechol			Artificial saliva			p value
	No	Yes	n	No	Yes	n	
Baseline	84.2	15.8	22	85.0	15.0	21	1.00
During RT	50.0	50.0	16	55.0	45.0	20	0.77
After RT	62.5	37.5	16	40.0	60.0	20	0.18
08-28 wk after RT	53.8	46.2	13 ^a	17.6	82.4	17 ^b	0.05

^aFive patients died, four patients dropped out

^bThree patients died, one dropped out

3 DISCUSSÃO

Tumores malignos das vias aerodigestivas superiores são tratados basicamente com cirurgia, normalmente associada à radioterapia. Mais recentemente, a quimioterapia tem sido utilizada concomitantemente à radioterapia resultando em aumento das taxas de sobrevida livre de doença (ADELSTEIN, 2003; COOPER et al., 2004). Por outro lado, estas terapêuticas estão associadas também ao aumento das taxas de complicações e seqüelas associadas ao câncer de cabeça e pescoço, com conseqüente piora da saúde e qualidade de vida dos pacientes (GOURIN et al., 2005). Atualmente, vários estudos têm avaliado e visado promover a qualidade de vida dos pacientes durante e após o término do tratamento oncológico, para que além de curados os pacientes possam viver bem física e psicologicamente (CHANDU et al., 2005; EL-DEIRY et al., 2005; JABBARI et al., 2005; SAARILAHTI et al., 2005).

Sabe-se que reações adversas da radioterapia irão depender do volume e local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade e das condições clínicas do paciente (MIRA et al., 1987; NOVAES, 1998). No presente estudo, os pacientes foram igualmente distribuídos entre os grupos quanto aos fatores supracitados. A xerostomia, que ocorre quando a face é irradiada, é uma das queixas mais importantes e mais frequentemente relatadas nos questionários de qualidade de vida de pacientes irradiados. A xerostomia acarreta em dislalia, disfagia, disgeusia, desconforto bucal e ardência bucal (NAVAZESH et al., 1992; GARG; MALO, 1997; LOGEMANN et al., 2000; DAVIES et al., 2002; POW et al., 2003; ROH et al., 2005). Além disso, quando a xerostomia está associada à hipofunção salivar, os pacientes tornam-se mais susceptíveis à doença periodontal,

infecções bucais fúngicas e bacterianas, bem como às cáries de radiação (GUCHELAAR et al., 1997; HANCOCK et al., 2003). Prevenir ou minimizar a xerostomia causada pela radioterapia em região de cabeça e pescoço tem se tornado um dos grandes desafios na área odontológica.

Existe uma grande variabilidade dos valores dos fluxos salivares individuais. Em condições normais, o fluxo médio da saliva total em repouso (STR) é de aproximadamente 0,3 ml/min, e o fluxo da saliva total estimulada (STE) é de 1,5 ml/min (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; JENSEN et al., 2002). No estudo realizado, a STR foi maior do que o relatado na literatura (0,72 ml/min e 0,56 ml/min, nos grupos 1 e 2, respectivamente). Por outro lado, a STE encontrada estava ligeiramente abaixo do que é relatado por outros autores (1,18 ml/min e 1,17 ml/min nos grupos 1 e 2, respectivamente). Tais resultados não são surpreendentes, em vista da grande variação individual do fluxo salivar. Soma-se a isso o fato de que vários pacientes do estudo eram usuários de prótese total, o que dificulta o estímulo mastigatório do fluxo salivar. Porém, deve-se ressaltar que os valores de STR e STE basais não diferiram estatisticamente entre os grupos. Embora existam relatos de que pacientes com neoplasias avançadas apresentem hipofunção salivar, principalmente devido ao uso de medicamentos, nossos resultados mostram que os valores de STR e STE de pacientes com tumores malignos das vias aerodigestivas superiores foram semelhantes aos valores de pacientes sem a doença, confirmando os achados de outros autores (DAVIES et al., 2002; MÖLLER et al., 2004).

Um fato que permanece ainda obscuro é o mecanismo por meio do qual a radiação causa danos às glândulas salivares. Sabe-se que o efeito da radiação sobre os tecidos é diretamente proporcional ao grau de divisão celular do mesmo (SALVAJOLI et al., 1999). Curiosamente, porém, as glândulas salivares não apresentam altos índices

mitóticos (NAGLER, 2002; JENSEN et al., 2003). Dessa forma, hoje se postula que os efeitos iniciais da radiação sobre as glândulas salivares são causados por apoptose, com a necrose exercendo papel em um estágio mais tardio (MÖELLER et al., 2004). Um grande problema sobre os estudos acerca dos mecanismos da radiação sobre as glândulas salivares é que muitos deles são conduzidos em modelos animais, pelas óbvias dificuldades de conduzi-los em humanos. Conhecer os mecanismos por meio dos quais a radiação lesa a glândula salivar é um fator-chave a ser esclarecido, visto que irá contribuir diretamente para o tratamento da xerostomia.

Várias pesquisas já provaram que os efeitos nocivos da radiação sobre as glândulas salivares são vistos nas primeiras duas semanas de radioterapia, sendo que com dez sessões de radioterapia já ocorre perda de 80% da função salivar (BURLAGE et al., 2001; BONAN et al., 2003; MÖELLER et al., 2004). Ao término do tratamento radioterápico, alguns pacientes chegam a perder até 95% da função salivar (MÖELLER et al., 2004). No presente estudo, observamos que no momento da segunda coleta (entre a 15ª e 19ª sessão de radioterapia), grande diminuição do fluxo salivar dos pacientes já havia ocorrido. Ao término do estudo, alguns pacientes tiveram a STR e a STE reduzidas à zero. Isso também já foi relatado em outros estudos, especialmente quando os pacientes haviam sido submetidos a doses maiores que 58 Gy (POW et al., 2003; SOMEYA et al., 2003; MÖELLER et al., 2004). No nosso estudo, os pacientes receberam pouco mais de 62 Gy, em média. De fato, a maioria dos pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço recebe uma dose total de 50-70 Gy como dose curativa (TSUJII, 1985; SAARILAHTI et al., 2005). Embora nem toda essa dose seja aplicada diretamente sobre as glândulas salivares, é de se esperar que estas sofram graves danos durante o tratamento radioterápico, com conseqüente comprometimento da função salivar.

A relação entre campo de irradiação e fluxo salivar também já está estabelecida. Sabe-se que quanto mais tecido glandular estiver incluído no campo irradiado, menor será o fluxo salivar após o término desta (ENEROTH et al., 1972; MAKKONEN; NORDMAN, 1987; VALDEZ et al., 1993^a). Diante disso, recentemente, os esforços têm sido direcionados para não se incluir glândulas salivares no campo de irradiação, por meio de modernas técnicas de radioterapia tri-dimensionais (LIU et al., 1990; HENSON et al., 1999; EISBRUCH et al., 2001; MALOUF et al., 2003; SAARILAHTI et al., 2005). No presente estudo, muitos dos pacientes (59 e 52% dos pacientes dos grupos 1 e 2, respectivamente; sem diferença estatística) realizaram seu tratamento em aparelhos de cobalto. Sabe-se que a cobaltoterapia é responsável por doses de radiação maiores em planos superficiais, em comparação com os aparelhos de aceleração linear. Com isso, ocorre aumento de queimaduras na pele e, além disso, as glândulas salivares também estão sujeitas a maior dose de radiação. Portanto, o uso dos aparelhos de cobalto 60, como são chamados, é outro fator possivelmente associado à redução do fluxo salivar observada no presente estudo.

A radiação causa também efeitos qualitativos sobre a saliva. Estudos demonstraram alteração das concentrações de amilases salivares, albumina, lactoferrina, lisozima, peroxidase salivar e mieloperoxidase (MAKKONEN et al. 1986). Outros autores verificaram alterações das concentrações de proteínas totais, peroxidase salivar, hexosamina e IgA salivar (FUNEGARD et al., 1994). Ambos os estudos têm em comum o fato que, uma vez encerrada a radioterapia, os valores tornam-se normais novamente. Sabe-se também que o pH e a capacidade tampão da saliva de pacientes irradiados são significativamente menores (ALMSTAHL; WIKSTRÖM, 2003; POW et al., 2003; MOELLER et al., 2004). Por último, a concentração de eletrólitos também é alterada pela radioterapia, com aumento das concentrações de íons sódio, cálcio, potássio, fosfato, e

diminuição de bicarbonato (ALMSTAHL; WIKSTRÖM, 2003). Porém, percebe-se ainda um pequeno número de estudos que avaliaram as alterações qualitativas da saliva de pacientes irradiados. No presente estudo, não foi possível realizar a análise qualitativa da saliva visto que em certos casos a redução do fluxo salivar foi tão acentuada que a quantidade coletada era insuficiente para análise. Além disso, dificuldades técnicas impossibilitaram a realização da análise qualitativa no presente estudo.

Uma questão que ainda permanece em aberto é a recuperação da função glandular ao término da radioterapia. Muitos estudos mostram recuperação da função salivar desde que as doses de radioterapia administradas não sejam superiores a 52 Gy (FRANZÉN et al., 1992; FUNEGARD et al., 1994). Entretanto, como já discutido previamente, a maioria dos pacientes portadores de cânceres de cabeça e pescoço irá receber doses maiores. Há também estudos que mostraram que células-tronco presentes nos ácinos secretores e sistema ductal das glândulas salivares seriam determinantes na recuperação das glândulas salivares após a radioterapia (JENSEN et al., 2003). Os divergentes achados da literatura quanto à recuperação ou não da função salivar podem ser explicados pelos seguintes fatores: (1) a disfunção salivar não depende somente da dose de radiação, mas principalmente do volume de tecido glandular que foi irradiado; e (2) estudos que utilizaram como controle pacientes que não aqueles do próprio estudo podem gerar erros devido a variações de fluxo salivar inter-individuais (FRANZÉN et al., 1992; MÖELLER et al., 2004). Se de fato pode ocorrer uma recuperação da função das glândulas salivares, esta provavelmente ocorre em momento bem mais tardio, já que necrose acinar e atrofia glandular perduram por 6-8 meses após o término da radioterapia. Nosso estudo acompanhou os pacientes por, em média, três meses pós-radioterapia. Observamos que na última fase do presente estudo, a diferença entre os grupos 1 e 2 em relação à STE, EVA e queixa de xerostomia estava muito próxima de ser

significativa ($p=0,06$, $0,05$, e $0,05$, respectivamente). Desta forma, é possível que o betanecol exerça os seus efeitos a longo prazo. Porém, observamos também que, ao ser interrompido o uso do betanecol, os valores de EVA e queixa de xerostomia aumentaram, em relação às avaliações anteriores. Desta forma, estudos mais longos tornam-se necessários para determinar se o betanecol é eficaz na prevenção a longo prazo, ou se é mais útil na fase aguda da xerostomia.

Outro fato ainda não esclarecido é a relação entre fluxo salivar e a queixa de xerostomia, pois nem sempre o indivíduo com hipofunção salivar queixa-se de xerostomia, e vice-versa. Algumas teorias buscam explicar esta relação: uma delas diz que a xerostomia ocorre devido a um decréscimo relativo do fluxo salivar em repouso, quando este apresenta uma redução de 50% do seu valor normal; de acordo com outra, a xerostomia seria causada pela diminuição da quantidade de mucina na saliva, que tem como função lubrificação e hidratação da mucosa bucal (DAWES, 1987; LOGEMANN et al., 2000). Alguns autores sugerem também que a sensação de xerostomia está relacionada com a produção de saliva em repouso, sendo inversamente proporcional a essa (OHRN et al., 2001; GORSKY et al., 2004). Curiosamente, a única diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de estudo que encontramos foi justamente a STR da coleta imediatamente após a radioterapia. Dessa forma, é possível que os pacientes tratados com betanecol se queixaram menos de boca seca e obtiveram valores menores da EVA (embora sem significância estatística) devido a maiores valores da STR.

Estudos com os sialagogos têm sido promissores, sendo uma das opções mais eficazes no tratamento ou prevenção da xerostomia por radiação. Os primeiros estudos com a pilocarpina utilizaram-na após o término da radioterapia para tratar a xerostomia, e o fármaco acabou sendo aprovado para tratar esta condição (JOHNSON et al., 1993;

RIEKE et al., 1995). Posteriormente, foi pesquisado se a pilocarpina usada concomitantemente à radioterapia era capaz de prevenir a disfunção glandular salivar e a xerostomia. A lógica para esta conduta foi que os danos causados pela radiação ocorrem nas primeiras semanas de radioterapia. De fato, alguns trabalhos confirmaram que a pilocarpina administrada durante a radioterapia diminui de forma significativa a xerostomia (ZIMMERMAN et al., 1997; HADDAD; KARIMI, 2002). Porém, permanece em aberto os mecanismos por meio dos quais a pilocarpina exerce seu “efeito protetor”. Alguns autores defendem um verdadeiro efeito farmacológico protetor (ZIMMERMAN et al., 1997), enquanto outros acreditam a pilocarpina simplesmente estimula glândulas fora do campo de irradiação, compensando o fluxo das glândulas irradiadas (VALDEZ et al., 1993^b; HORIOT et al., 2000). Independente do mecanismo de ação da pilocarpina, este possivelmente se aplicaria também ao betanecol, visto que ambas as drogas atuam de forma semelhante. Visto que no estudo aqui realizado foi observado que mesmo depois de interrompido o uso do betanecol os pacientes do grupo 1 tinham fluxos salivares maiores e queixavam-se menos de xerostomia do que os pacientes do grupo 2, é possível que o fármaco realizou alguma forma de proteção às glândulas salivares, e não apenas estimulou glândulas fora do campo de irradiação.

Somente dois trabalhos haviam avaliado a eficácia do betanecol em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. No estudo piloto de Epstein et al. (1994), um aumento estatisticamente significativo da STR e STE foi observado. Não houve correlação entre os achados objetivos e o relato subjetivo dos pacientes. Posteriormente, Gorsky et al. (2004) compararam betanecol e pilocarpina no tratamento da xerostomia pós-radioterapia. Houve aumento estatístico da STR para ambas as drogas, bem como diminuição significativa da queixa de xerostomia, a qual foi avaliada pela EVA. No estudo aqui realizado a STR coletada imediatamente após o término da radioterapia estava significativamente

aumentada em pacientes que usaram o betanecol. Outros estudos também demonstraram que os sialagogos são capazes de estimular o aumento na produção da STR (VALDEZ et al. 1993^b, GORSKY et al., 2004).

Entre os sialagogos, o betanecol representa uma alternativa viável, barata e válida para minimizar ou mesmo prevenir a xerostomia induzida por radioterapia. Além do uso de sialagogos, deve-se evitar também que as glândulas salivares maiores recebam radiação desnecessária, por meio do uso de técnicas modernas de radioterapia. Estes representam os caminhos mais promissores e eficazes para o tratamento e prevenção da xerostomia causada pela radioterapia em região de cabeça e pescoço.

4 CONCLUSÕES

Os achados do presente estudo permitem-nos concluir que:

1. O betanecol aumenta significativamente a STR imediatamente após o término da radioterapia;
2. O uso do betanecol durante a radioterapia resulta em maiores valores de STR durante e de 2-8 meses após o término da radioterapia, em comparação à saliva artificial, embora sem ser estatisticamente significante;
3. Pacientes que fazem uso de betanecol durante a radioterapia apresentam maiores valores de STE, menores valores de EVA, e menos queixa de xerostomia durante, logo após, e de 2-8 meses após o término da radioterapia, em comparação à saliva artificial, embora sem diferenças estatisticamente significativas
4. Levando-se em conta a eficácia, segurança, comodidade e custo, o betanecol representa uma alternativa viável para a prevenção da xerostomia induzida por radioterapia;
5. Estudos comparando o betanecol e a pilocarpina durante a radioterapia são necessários para definir a droga com maior eficácia e melhor relação custo/benefício.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADELSTEIN DJ. Systemic chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. **Expert Opin Pharmacother**, v.12, p.2151-2163, 2003.
2. ALMSTAHL, A.; WIKSTROM, M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. **Arch Oral Biol**, v.48, p.337-344, 2003.
3. AMERONGEN, A.V.N.; VEERMAN, E.C.I. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. **Supp Care Cancer**, v.11, p.226-231, 2003
4. BERNARDI, R.; PENN, G.; BECKER, F.L.; RAMOS, G.Z.; GHENO, G.Z.; LOPES, L.R.; PIRES, M.; BARROS, H.M.T. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. **Braz J Med Biol Res**, v.35, n.1, p.106-110, 2002.
5. BERTHONG, M. Pathologic changes secondary to irradiation. **World J Surg**, v.10, p.155-170, 1986.
6. BJORNSTROM, M.; AXELL, T.; BIRKHED, D. Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. A multi-centre study. **Swed Dent J**, v.14, p.153-161, 1990.
7. BONAN, P.R.F.; PIRES, F.R.; LOPES, M.A.; DI HIPÓLITO, O.D.Jr. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. **Pesqui Odontol Bras**, v.17, n.2, p.156-160, 2003.
8. BURLAGE, F.R.; COPPES, R.P.; MEERTENS, H.; STOKMAN, M.A.; VISSINK, A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. **Radiother Oncol**, v.61, p.271-274, 2001.
9. CHANDU, A.; SUN, K.C.; DESILVA, R.N.; SMITH, A.C. The assessment of quality of life in patients who have undergone surgery for oral cancer: a preliminary report. **J Oral Maxillofac Surg**, v.63, p.1606-1612, 2005.
10. COOPER, J.S.; PAJAK, T.F.; FORASTIERE, A.A.; JACOBS, J.; CAMPBELL, B.H.; SAXMAN, S.B.; KISH, J.A.; KIM, H.E.; CMELAK, A.J.; ROTMAN, M.; MACHTAY, M.; ENSLEY, J.F.; CHAO, K.S.; SCHULTZ, C.J.; LEE, N.; FU, K.K. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**, v.350, p.1937-44, 2004
11. CORDIOLI, A.V. Principais efeitos colaterais das drogas antiobsessivas e seu manejo. **Rev Bras Psiquiatr**, v.23(Supl II), p.58-61, 2001.

12. DAVIES, A.N. SINGER, J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation induced xerostomia. **J Laryngol Otol**, v.108, p.663-665, 1994.
13. DAVIES, A.N. The management of xerostomia: a review. **Eur J Cancer Care**, v.6, p.209-214, 1997.
14. DAVIES, A.N.; BROADLEY, K.; BEIGHTON, D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. **Oral Oncol**, v.38, p.680-685, 2002.
15. DAWES, C.; ODLUM, O. Salivary status in patients treated for head and neck cancer. **J Cand Dent Assoc**, v.70, n.6, p.397-400, 2004.
16. EDGAR, W.M. Saliva and dental health. Clinical implication of saliva: report of a consensus meeting. **Br Dent J**, v.169, p.96-98, 1990.
17. EISBRUCH, A.; KIM, H.M.; TERREL, J.E.; MARSH, L.H.; DAWSON, L.A.; SHIP, J.A. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.50, n.3, p.695-704, 2001.
18. EL-DEIRY, M.; FUNK, G.F.; NALWA, S.; KARNELL, L.H.; SMITH, R.B.; BUATTI, J.M.; HOFFMAN, H.T.; CLAMON, G.H.; GRAHAM, S.M.; TRASK, D.K.; DORNFELD, K.J.; YAO, M. Long-term quality of life for surgical and nonsurgical treatment of head and neck cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.131, p.879-885, 2005.
19. ENEROTH, C.M.; HENRIKSON, C.O.; JAKOBSSON, P.A. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. **Cancer**, v.30, p.1147-1153, 1972.
20. EPSTEIN, J.B.; BURCHELL, J.L; EMERTON, S.; LE, N.D.; SILVERMAN, S.Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.77, p.610-614, 1994.
21. EPSTEIN, J.B.; EMERTON, S.; LE, N.D.; STEVENSON-MOORE, P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. **Oral Oncol**, v.35, p.132-137, 1999.
22. EVERETT, H.C. The use of bethanechol chloride with tricyclic antidepressants. **Am J Psychiatry**, v.132, n.11, p.1202-1204, 1975.
23. FRANK, R.M.; HERDLY J.; PHILIPPE, E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. **J Am Dent Assoc**, v.70, p.868-883, 1965.
24. FRANZÉN, L.; FRANZÉN, L.; ERICSON, T.; HENRIKSSON, R. Parotid gland

- function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. **Eur J Cancer**, v.28, p.457-462, 1992.
25. FUNEGARD, U.; FRANZÉN, L.; ERICSON, Th.; HENRISKSSON, R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. **Oral Oncol, Eur J Cancer**, v.30B, n.4, p.230-233, 1994.
 26. GARG, A.K.; MALO, M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated side effects secondary to head and neck radiation therapy. **JADA**, v.128, p.1128-1133, 1997.
 27. GORSKY, M.; EPSTEIN, J.B.; PARRY, J.; EPSTEIN, M.S.; LE, N.D.; SILVERMAN S.Jr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.97, p.190-195, 2004.
 28. GOURIN, C.G.; McAFEE, W.J.; NEYMAN, K.M.; HOWINGTON, J.W.; PODOLSKY, R.H.; TERRIS, D.J. Effect of comorbidity on quality of life and treatment selection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. **Laryngoscope**, v.115, p.1371-1375, 2005.
 29. GUCHELAAR, H.J.; VERMES, A.; MEERWALDT, J.H. Radiation induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. **Supp Care Cancer**, v.5, p.281-288, 1997.
 30. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Human physiology and mechanisms of disease**. Philadelphia: W.B. Saunders, 6th Ed, 2002. 737p.
 31. HADDAH, P.; KARIMI, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. **Radiother Oncol**, v.64, p.29-32, 2002.
 32. HAMLAR, D. SCHULLER, D.E.; REINHARD, G.; BUERKI, R.A.; STAUBUS, A.E.; HALL, J.; ALTMAN, J.S.; ELZINGA, D.J.; MARTIN, M.R. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. **Laryngoscope**, v.106, n.8, p.972-976, 1996.
 33. HANCOCK, P.J.; EPSTEN, J.B.; SADLER, G.R. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. **J Can Dent Assoc**, v.69, n.9, p.585-590, 2003.
 34. HENSON, B.S.; EISBRUCH, A.; D'HONDT, E.; SHIP, J.A. Two-year longitudinal study of parotid salivary flow rates in head and neck cancer patients receiving unilateral neck parotid-sparing radiotherapy treatment. **Oral Oncol**, v.35, p.234-241, 1999.
 35. HORIOT, J.C.; LIPINSKI, F.; SCHRAUB, S.; MAULARD-DURDUX, C.;

- BENSADOUN, R.J.; ARDIET, J.M.; BOLLA, M.; COSCAS, Y.; BAILLET, F.; COCHE-DEQUÉANT, B.; URBAJTEL, M.; MONTBARBON, X.; BOURDIN, S.; WIBAULT, P.; ALFONSI, M.; CALAIS, G.; DESPREZ, P.; PENE, F.; LAPEYRE, M.; VINKE, J.; MARAL, J. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. **Radiother Oncol**, v.55, p.233-239, 2000.
36. HUMPHREY, S.P.; WILLIAMSON, R.T. A review of saliva: normal composition, flow and function. **J Prosthet Dent**, v.85, p.162-169, 2001.
37. JABBARI, S.; KIM, H.M.; FENG, M.; LIN, A.; TSIEN, C.; ELSHAIKH, M.; TERREL, J.E.; MURDOCH-KINCH, C.; EISBRUCH, A. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.63, p.725-731, 2005.
38. JENSEN, S.B.; PEDERSEN, A.M.; REIBEL, J.; NAUNTOFTE, B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. **Supp Care Cancer**, v.11, p.207-225, 2003.
39. JHA, N.; SEIKALY, H.; McGAW, T.; COULTER, L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.46, n.1, p.7-11, 2000.
40. JOHNSON, J.T.; FERRETI, G.A.; NETHERY, W.J.; VALDEZ, I.H.; FOX, P.C.; NG, D.; MUSCOPLAT, C.C.; GALLAGHER, S.C. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. **New Eng J Med**, v.329, n.6, p.390-395, 1993.
41. JOHNSTONE, P.A.S.; PENG, P.; BYRON, C.M.; INOUE, W.S.; NIEMTZOW, R.C. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.50, n.2, p.353-357, 2001.
42. KAPILA, Y.V.; DODDS, W.J.; HELM, J.F.; HOGAN, W.J. Relationship between swallow rate and salivary flow. **Dig Dis Sci**, v.29, n.6, p.528-533, 1984.
43. KARLSSON, G. The relative change in saliva secretion in relation to the exposed area of the salivary gland after radiotherapy of the head and neck region. **Swed Dent J**, v.11, p.189-194, 1987.
44. LIU, R.P.; FLEMING, T.J.; TOTH, B.B.; KEENE, H.J. Salivary flow in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.70, p.724-729, 1990.
45. LOGEMANN, J.A.; SMITH, C.H.; PAULOSKI, B.R.; RADEMAKER, A.W.; LAZARUS, C.L.; COLANGELO, L.A.; MITTAL, B.; MacCRACKEN, E.; GAZIANO, J.; STACHOWIAK, L.; NEWMAN, L.A. Effects of xerostomia on

- perception and performance of swallow function. **Head Neck**, v.23, p.317-321, 2001.
46. MAKKONEN, T.A.; NORDMAN, E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. **Acta Oncol**, v.26, p.307-312, 1987.
 47. MAKKONEN, T.A.; TENOVUO, J.; VILJA, P.; HEIMDAHL, A. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.62, p.270-275, 1986
 48. MALOUF, J.G.; ARAGON, C.; HENSON, B.S.; EISBRUCH, A.; SHIP, J.A. Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients. **Cancer Detec Prev**, v.27, p.305-310, 2003.
 49. MANTRAVADI, R.V.; HAAS, R.E.; LIEBNER, E.J.; SKOLNIK, E.; APPLEBAUM, E.L. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. **Laryngoscope**, v.93, n.10, p.1337-1440, 1983.
 50. MIRA, J.G.; WESCOTT, W.B.; STARCKE, E.N.; SHANNON, I.L. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.7, p.535-541, 1981.
 51. MÖLLER, P.; PERRIER, M.; OZSAHIN, M.; MONNIER, P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.97, p.173-189, 2004.
 52. MOMM, F.; GUTTENBERGER, R. Treatment of xerostomia following radiotherapy: does age matter? **Supp Care Cancer**, v.10, p.505-508, 2002.
 53. NAGLER, R.M. LAUFER, D. Protection against irradiation-induced damage to salivary glands by adrenergic agonist administration. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.40, p.477-481, 1998.
 54. NAGLER, R.M. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. **Oral Dis**, v.8, p.141-146, 2002.
 55. NAVAZESH, M.; CHRISTENSEN, C. BRIGHTMAN, V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. **J Dent Res**, v.71, p.1363-1369, 1992.
 56. NOVAES, P.E.R.S. Radioterapia. In: BRENTANI, M.M.; COELHO, F.R.G.; IYAYASU, H.; KOWALSKI, L.P. **Bases da oncologia**. Sao Paulo: Ed. Marina, 1998.
 57. OHRN, K.E.O.; WAHLIN, Y.; SJODEN, P. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence

- of oral complications. **Supp Care Cancer**, v.9, p.247-257, 2001.
58. OLSSON, H.; AXELL, T. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and carboxymethylcellulose. **Scand J Dent Res**, v.49, p.273-279, 1991.
 59. PARKIN, D.M.; PISANI, P. FERLAY, J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. **Int J Cancer**, v.54, p.594-606, 1993.
 60. PEDERSEN, A.M.; BARDOW, A.; JENSEN, S.B.; NAUNTOFTE, B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. **Oral Dis**, v.8, p.117-129, 2002.
 61. PORTER, S.R.; SCULLY, C.; HEGARTY, A.M. An update of the etiology and management of xerostomia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.97, p.28-46, 2004.
 62. POW, E.H.N.; MCMILLAN, A.S.; LEUNG, W.K.; WONG, M.C.M.; KWONG, D.L. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Clin Oral Invest**, v.7, p.230-234, 2003.
 63. PYYKONEN, H.; MALMSTROM, M.; OIKARNEN, V.J.; SALMO, M.; VEHKALAHTI, M. Late effects of radiation treatment of tongue and floor-of-the-mouth cancer on the dentition, saliva secretion, mucous membranes and the lower jaw. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.15, p.401-409, 1986.
 64. RIEKE, J.W.; HAFERMAN, M.D.; JOHNSON, J.T.; LeVEQUE, F.G.; IWAMOTO, R.; STEIGER, B.W.; MUSCOPLAT, C.; GALLAGHER, S.C. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.31, n.3, p.661-669, 1995.
 65. ROH, J.L.; KIM, A.Y.; CHO, M.J. Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. **J Clin Oncol**, v.23, p.3016-3023, 2005.
 66. ROSEN, J.; POLLOCK, B.G.; ALTIERI, L.P.; JONAS, E.A. Treatment of nortriptyline's side effects in elderly patients: a double-blind study of bethanechol. **Am J Psychiatry**, v.150, n.8, p.1249-1251, 1992.
 67. SAARILAHTI, K.; KOURI, M.; COLLAN, J.; HAMALAINEN, T.; ATULA, T.; JOENSUU, H.; TENHUNEN, M. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. **Radiother Oncol**, v.74, p.251-258, 2005.
 68. SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. **Radioterapia em oncologia**. Rio de Janeiro: Ed Médica e Científica Ltda, 1999. 1244p.

69. SCHUBERT, D.S.P. Use of bethanechol chloride with phenothiazines: a case report. **Am J Psychiatry**, v.136, n.1, p.110-111, 1979.
70. SENN, H.J. Orphan topics in supportive care: how about xerostomia? **Supp Care Cancer**, v.5, p.261-262, 1997.
71. SILVERMAN, S.Jr. Oral cancer. Complications of therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.88, n.2, p.122-126, 1999.
72. SOMEYA, M. SAKATA, K. NAGAKURA, H.; NAKATA, K.; OOUCHI, A.; HAREYAMA, M. The changes in irradiated salivary gland function of patients with head and neck tumors treated with radiotherapy. **Jpn J Clin Oncol**, v.33, n.7, p.336-340, 2003.
73. SPAULDING, C.A.; KORB, L.J.; CONSTABLE, W.C.; CANTRELL, R.W.; LEVINE, P.A. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.21, n.3, p.577-581, 1991.
74. SPIELMAN, A.; BEN-ARYEH, H.; GUTMAN, D.; SZARGEL, R.; DEUSTCH, E. Xerostomia diagnosis and treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.66, p.451-458, 1981.
75. STEPHENS, L.C.; SCHULTHEISS, T.E.; PRICE, R.E.; ANG, K.K.; PETERS, L.J. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. **Cancer**, v.67, p.1539-1543, 1991.
76. TSUJII, H. Quantitative dose-response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential RI-sialography. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.11, p.1603-1612, 1985.
77. VALDEZ, I.H. Radiation-induced salivary dysfunction: clinical course and significance. **Spec Care Dent**, v.11 p.252-255, 1991.
78. VALDEZ, I.H.; ATKINSON, J.C.; SHIP, J.A.; FOX, P.C. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.25, p.41-47, 1993^a.
79. VALDEZ, I.H.; WOLFF, A.; ATKINSON, J.C.; MACYNSKI, A.A.; FOX, P.C. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. **Cancer**, v.71, p.1848-1851, 1993^b.
80. WARDE, P.; KROLL, B.; O'SULLIVAN, B.; ASLANIDIS, J.; TEW-GEORGE, E.; WALDRON, J.; MAXYMIW, W.; LIU, F.; PAYNE, D.; CUMMINGS, B. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. **Supp Care Cancer**, v.8, p.203-208, 2000.
81. WISEMAN, L.S.; FAULDS, D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological

and clinical potential in xerostomia. **Drugs**, v.49, p.143-155.

82. ZIMMERMAN, R.P.; MARK, R.J.; TRAN, L.M.; JUILLARD, G.F. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.37, p.571-575, 1997.

6 ANEXOS

Anexo A. Banco de dados

Nome do paciente _____

1. N° Registro (Hospital): _____ (_____)

2. ID: _____

3. Sexo: (1) masculino (2) feminino

4. Idade: _____

5. Cor: (1) leucoderma (2) feoderma (3) melanoderma

6. Encaminhamento: (1) pré-cirurgia (2) pós-cirurgia

7. Data do início do tratamento oncológico no hospital: ____/____/____

Tumor

8. Tipo Histológico: (1) CCE (2) linfoma (3) adenocarcinoma (4) outro

9. Grau de diferenciação: (1) bem dif (2) moderadamente dif (3) pouco dif

10. Estadiamento (UICC): (1) ECI (2) ECII (3) ECIII (4) ECIV

11. Localização do tumor: (1) cavidade oral (2) orofaringe (3) hipofaringe
(4) nasofaringe (5) laringe (6) gland salivar (7) outro

13. Pescoço clínico (N): (0) N0 (1) N1 (2) N2A (3) N2B (4) N2C (5) N3

14. Metástases a distância (M): (0) M0 (1) M1

15. Tratamento: (1) radioterapia exclusiva (2) radioterapia + quimioterapia
(3) cirurgia + radioterapia

Radioterapia Hospital: _____

20. Equipamento: (1) cobalto 60 (2) acelerador linear

21. Data do início: ____/____/____

22. Dose total para lesão primária: _____ cGy

23. Dose total supraclavicular: _____ cGy

24. Total de sessões: _____

25. Área irradiada: (1) Cérvicofacial esquerdo (2) Cérvicofacial direito

(3) Cervical esquerdo (4) Cervical direito (5) Fossa supraclavicular

(6) Facial direito (7) Facial esquerdo (8) outros

Fluxo salivar e xerostomia

26. Grupo: (1) betanecol (2) Oral Balance

27. Coleta de fluxo salivar (ml/min)/xerostomia (valor EVA)

1ª: STR _____ STE _____ / EVA: _____ Xerost: (0) não (1) sim ____/____/____

2ª: STR _____ STE _____ / EVA: _____ Xerost: (0) não (1) sim ____/____/____

3ª: STR _____ STE _____ / EVA: _____ Xerost: (0) não (1) sim ____/____/____

4ª: STR _____ STE _____ / EVA: _____ Xerost: (0) não (1) sim ____/____/____

Anexo B. Escala visual analógica

1. Marque a dificuldade que você tem para falar devido à secura

Não é difícil

Muito difícil

2. Marque a dificuldade que você tem para engolir devido à secura

Não é difícil

Muito difícil

3. Marque a quantidade de saliva na sua boca

Muita saliva

Nenhuma saliva

4. Marque a secura da sua boca

Não é seca

Muito seca

5. Marque a secura da sua garganta

Não é seca

Muito seca

6. Marque a secura dos seus lábios

Não são secos

Muito secos

7. Marque a secura da sua língua

Não é seca

Muito seca

8. Marque o grau da sua sede

Não sinto sede

Sinto muita sede

Anexo C. Questionário de reações adversas

Nome:	
Você sentiu alguma das reações abaixo enquanto estava usando o betanecol?	
1. Suor excessivo	() sim () não
2. Dor de cabeça	() sim () não
3. Náuseas	() sim () não
4. Vômitos	() sim () não
5. Calor no corpo ou rosto	() sim () não
6. Lacrimação	() sim () não
7. Cólicas	() sim () não
8. Diarréia	() sim () não
9. Queda de pressão	() sim () não
10. Tonteira ou lerdeza	() sim () não
11. Sonolência ou nervosismo	() sim () não
12. Visão embaçada	() sim () não
13. Muita vontade de urinar	() sim () não
14. Falta de ar ou apertamento no peito	() sim () não

Anexo D. Aprovação do COEP-UFMG

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP**Parecer nº. ETIC 421/04****Interessada: Profa. Dra. Addah Regina da Silva Freire
Faculdade de Odontologia - UFMG****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 15 de dezembro de 2004, após análise as solicitações à diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação da Eficácia do Betanecol no Tratamento da Xerostomia em Pacientes com Neoplasias Malignas das Vias Aerodigestivas Submetidos à Radioterapia** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG**