

# Tratamento da xerostomia em pacientes irradiados na região da cabeça e do pescoço

## TREATMENT OF XEROSTOMIA ON IRRADIATED PATIENTS IN HEAD AND NECK LOCATION

Caetano Baptista Neto  
Universidade Metropolitana de Santos - Unimes  
Norberto Nobuo Sugaya  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

### RESUMO

A radioterapia aplicada na região da cabeça e do pescoço apresenta entre seus efeitos indesejáveis a xerostomia. A redução drástica do fluxo salivar traz desconforto aos pacientes e os recursos terapêuticos disponíveis são ainda pouco satisfatórios. Há relatos na literatura da aplicação preventiva da pilocarpina, um sialogogo muscarínico, que apresentaria efeito protetor ao parênquima glandular. O presente trabalho teve como proposição revisar a literatura sobre o uso da pilocarpina em pacientes xerostômicos irradiados na região da cabeça e do pescoço, no intuito de reduzir a expressão da xerostomia e reduzir o desconforto do paciente. Realizamos, concomitantemente à revisão literária, entrevista com os responsáveis pelos serviços de radioterapia da cidade de São Paulo, sobre o uso da droga sialogoga para controle e prevenção da xerostomia. A literatura consultada foi unânime em apontar vantagens no uso da pilocarpina na redução dos sintomas decorrentes da xerostomia. Os pesquisadores que aplicaram a droga antes do início da radioterapia apontaram resultados superiores. Entre os centros de radioterapia visitados, apenas um serviço de Odontologia hospitalar utilizava a pilocarpina em pacientes irradiados, embora não dispusesse de protocolo clínico sedimentado. Concluímos, baseados na literatura consultada, que a pilocarpina deve ser indicada aos pacientes submetidos a radioterapia na cabeça e pescoço, preferencialmente ao início da terapia por irradiação, para redução dos problemas decorrentes da xerostomia.

### PALAVRAS-CHAVE

Pilocarpina. Xerostomia. Efeitos da radiação

### INTRODUÇÃO

O câncer de boca ainda representa uma doença grave e mutilante, apesar dos avanços científicos no sentido da compreensão de sua etiologia e evolução.

O estágio atual do tratamento da doença, qualquer que seja a modalidade – cirúrgica, radioterápica ou quimioterápica – acarreta seqüelas, muitas vezes significativas, que comprometem a qualidade de vida do indivíduo. Especificamente em relação ao uso da radioterapia no protocolo terapêutico dos casos de neoplasias malignas de boca, uma das seqüelas que mais afeta a qualidade de vida dos enfermos é a xerostomia. Desde que a alteração do parênquima glandular é, via de regra, permanente, as complicações secundárias à diminuição do fluxo salivar são crônicas e crescentes.

O arsenal terapêutico voltado ao alívio ou tratamento da xerostomia provocada pela radioterapia é escasso e pouco satisfatório, considerando-se a melhora dos sintomas e a praticidade da utilização do mesmo.

Assim sendo, idealmente, o recurso mais desejável seria o de prevenir a instalação do dano ao parênquima da glândula salivar, uma vez que a radioterapia para tratamento do câncer, quando indicada, não oferece outras opções de tratamento.

Alguns experimentos têm sido publicados na literatura sobre o uso de um produto estimulador do fluxo salivar, o *cloridrato de pilocarpina*. Este fármaco tem sido utilizado na prevenção da xerostomia por radiação devido à sua aparente capacidade de preservação e estimulação do parênquima glandular.

### REVISÃO DA LITERATURA

O termo xerostomia é amplamente empregado para designar o sintoma de boca seca, ou seja, a desagradável sensação de ressecamento bucal decorrente ou não da hipofunção das glândulas salivares (SREEBNY; SCHWARTZ, 1986). Fatores que proporcionam desequilíbrio nos componentes existentes na saliva podem, por vezes, desencadear o sintoma de ressecamento bucal, porém, sem haver a redução significativa do fluxo salivar (ETTINGER, 1996). A hipossalivação é comum em estados emocionais,

como a ansiedade, depressão, temores, senescência (incidência três vezes maior que no adulto), entre outras circunstâncias que não são necessariamente doenças, pois o fluxo salivar diminuído é de caráter transitório. A redução do fluxo salivar pode ser encontrada também em casos de hipertrofia das glândulas parótidas, como observado nos casos de diabetes, alcoolismo, desnutrição, anorexia, bulimia, entre outras (NAVAZESH; BRIGHTMAN; POGODA, 1997; BAPTISTA NETO, 2001).

Há manifestações diversas dos aspectos subjetivo e objetivo da xerostomia. É importante diferenciar a real condição da redução do fluxo salivar, dado objetivo, da sensação de boca seca relatada pelo paciente – dado subjetivo, como afirmam Coelho et al. (2002) e Baptista Neto (2001). Em alguns casos, pode haver a queixa de xerostomia em pacientes que clinicamente possuem um adequado fluxo salivar, não obstante, o inverso também pode ocorrer, onde se encontra um fluxo alterado e sem queixa clínica (NEVILLE et al., 1998).

A etiologia da xerostomia envolve causas locais e sistêmicas. De acordo com Spielman et al. (1981) e Fox (1998), há cerca de 250 a 500 medicamentos, respectivamente, que podem ser responsáveis pela sensação de boca seca e, em menor quantidade, há outras drogas que realmente afetam a função das glândulas salivares, provocando uma hipofunção da glândula e efetiva redução do fluxo salivar. Entre as drogas capazes de promover a xerostomia, figuram especialmente as classes medicamentosas dos anti-histamínicos, anti-parkinsonianos, anticonvulsivantes, sedativos, descongestionantes, antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos e anti-colinérgicos (SPIELMAN et al., 1981; FOX et al., 1985; NEVILLE et al., 1998).

Além dos medicamentos citados, há doenças que podem provocar xerostomia, entre elas as auto-imunes, principalmente a Síndrome de Sjögren primária (síndrome sicca) e secundária. Em outras categorias responsáveis pela disfunção glandular encontram-se as neoplasias de glândulas salivares maiores, respiração eminentemente bucal, tabagismo e infecção pelo vírus da Imunodeficiência humana (HIV), entre outras (WYNN; MEILLER, 2000). Sem dúvida alguma, a principal causa de xerostomia com seqüelas extremamente desagradáveis ao paciente é a por irradiação da região de cabeça e pescoço (MAKKONEN; NORDMAN, 1987).

## **Efeitos da radioterapia em mucosas (cabeça e pescoço)**

A escolha da radioterapia no tratamento das neoplasias malignas se deve ao tipo histológico do câncer. Cáries rampantes, doenças periodontais, infecções virais e bacterianas são comuns em pacientes irradiados sem adequada terapia profilática (ANDREWS; GRIFFITHS, 2001).

O desenvolvimento da sintomatologia indicativa de xerostomia decorrente da radioterapia geralmente é observado na primeira semana de aplicação, tendendo a se tornar mais intenso no decorrer do tratamento (MOSSMAN; SHARTZMAN; CHENCHARICK, 1982). A queixa de boca seca pode perdurar de meses a anos no período pós-radioterapia (NIEDERMEIER et al., 1998).

Dentre vários protocolos radioterápicos, o mais usual é a radioterapia fracionada. As aplicações geralmente são de 2 Gy ministradas ao paciente por dia, com uma frequência de 5 dias por semana até a dose total ser atingida (GARG; MALO, 1997; O'CONNELL, 2000).

A manifestação clínica que mais se destaca nos tecidos moles pela ação da radioterapia na região de cabeça e pescoço é o eritema em mucosas, mucosite, ocasionado pela congestão vascular e diminuição da espessura do epitélio irradiado. Desconforto bucal, ardência e dor são sintomas freqüentemente encontrados nesses pacientes. A persistência e o aumento da intensidade da perda epitelial, leva à formação de úlceras (DIB et al., 2000).

## **Manejo dos pacientes xerostômicos por irradiação**

### **Substitutos da saliva**

Na tentativa de substituir ou compensar as funções da saliva existem alguns produtos na indústria farmacêutica, contendo a substância carboximetil celulose sódica (Salivan® - Apsen farmacêutica). Embora esta substância seja indicada para todos os casos de xerostomia, tal princípio ativo não atua como estimulante do fluxo salivar. O objetivo do medicamento é aliviar a sintomatologia do enfermo através da lubrificação e umedecimento dos tecidos (VISCH et al., 1986; BAPTISTA NETO, 2001).

Outros preparados de saliva artificial compreendem soluções à base de xylitol, cloreto de potássio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, cálcio, fosfato de carbonato de cálcio, metil-p-hidroxibenzoato, clo-

reto de benzalcônio, água purificada e foi adicionada à solução a carboximetilcelulose sódica a 1%, aumentando a capacidade lubrificante da saliva. (OLSSON; AXÉLL, 1991; HATTON et al., 1987).

### **Drogas Sialogogas: Cloridrato de Pilocarpina**

São medicamentos que aumentam a secreção salivar por estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA), tanto simpático quanto parassimpático. Cada droga age em um sítio específico do SNA, provocando, por consequência, diferentes respostas, permitindo ao profissional selecionar aquela que atenda mais às necessidades do paciente. Tais substâncias estimulam o sistema exócrino, responsável pelo estímulo de glândulas oftálmicas, sudoríparas, secreções vaginais, hidratação da pele, aumento da expectoração e sistema urinário, entre outras funções (VIVINO et al., 1999).

A pilocarpina, droga sialogoga, atua em glândulas exócrinas e em músculo liso, proporcionando aumento do tônus muscular no sistema gastrointestinal, geniturinário, olhos e trato respiratório (HAMLAR et al., 1996).

## **DISCUSSÃO**

Segundo DIB et al. (2000) a partir da segunda semana de radioterapia é que geralmente ocorre perceptível injúria aos tecidos moles, quando o indivíduo recebe cerca de 20 Gy (Grays) – 1 Gy equivale a 100 rads.

Doses de radiações inferiores a 52 Gy permitem a recuperação parcial da secreção salivar, de acordo com estudos sugeridos por Franzén et al. (1992). Tal estudo mostra a existência de remanescente glandular, o que reforça a viabilidade de abordagem terapêutica da xerostomia por irradiação.

O grande problema dos substitutos da saliva, segundo Hamlar et al. (1996), é a falta de ação estimulante do produto, tornando-o limitado, bem como a dificuldade do uso, sua ação restrita ao período em que o indivíduo estiver acordado e atividade pouco duradoura no alívio do sintoma.

Dentre os efeitos adversos clássicos citados na literatura associados ao uso da pilocarpina, merecem destaque o rubor facial, a sudorese excessiva, náuseas, vômitos, distúrbios gastrointestinais, cefaléia, aumento da frequência urinária, alterações cardíacas, vasculares, musculatura lisa, entre outras (TAYLOR; AL-HASHIMI, 1996).

As contra-indicações do fármaco são voltadas para

pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, asma brônquica, obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmos gastrointestinais, doenças oftálmicas (glaucoma), hipertiroidismo, doença de Parkinson e hipersensibilidade à droga (HAMLAR et al., 1996). Embora haja as contra-indicações os ensaios clínicos apontam efeitos colaterais mínimos, quando estes ocorrem geralmente encontram-se o rubor facial e aumento da atividade intestinal, nada mais severo. Portanto a pilocarpina pode ser ministrada ao enfermo desde que seja feita uma avaliação médica prévia para descartar qualquer distúrbio sistêmico passível de complicação com o uso da droga (BAPTISTA NETO, 2003).

A grande dificuldade do uso da pilocarpina não reside nos efeitos colaterais ou na sua ineficácia, mas sim na adoção de um protocolo para estes pacientes e na aquisição do fármaco sendo importado e de custo elevado.

O uso preventivo da pilocarpina, ou seja, antes do início da radioterapia tem se mostrado útil na prevenção dos efeitos deletérios da radiação. Entre os benefícios, destaca-se a ação citoprotetora da droga, redução na queixa de desconforto bucal e diminuição da hipofunção glandular (WYNN et al., 2000). Quando a pilocarpina é ministrada apenas na etapa após ou durante a radioterapia não promove no paciente grandes resultados, com baixa porcentagem de sucessos no que diz respeito à prevenção de xerostomia, ou seja, não impede sobremaneira o decréscimo do fluxo salivar, entretanto, os sintomas são minimizados, conforme verificado no estudo de Mateos et al. (2001).

## **CONCLUSÕES**

- A revisão de literatura permitiu concluir que a pilocarpina é uma droga segura, mediante avaliação médica do paciente, e eficiente na estimulação do fluxo salivar, desde que haja parênquima glandular remanescente viável.

- A administração profilática da pilocarpina em pacientes submetidos à irradiação, para tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço, exerce papel protetor, preservando o parênquima glandular e reduzindo a severidade da xerostomia causada pela radioterapia.

- Em pacientes que estejam impossibilitados de utilizarem a pilocarpina por motivos sistêmicos, podem recorrer às substâncias tópicas para alívio sintomático.

## ABSTRACT

Xerostomy is one of the most striking side effects of radiotherapy in head and neck region. The therapeutic management of this side effect is still frustrating. A preventive use of pilocarpine seems to provide a protective and therapeutic effect upon glandular function according to some literature reports. Our purpose was to review the literature about the pilocarpine efficacy in xerostomy control and prevention aiming the symptoms relief and comfort of these patients. In addition to, the literature review we carried out an investigation in radiotherapy centers of the city of Sao Paulo interviewing professional personnel about pilocarpine use in the treatment and prevention of xerostomy. According to the revised literature pilocarpine is a very useful tool in xerostomy management. Researchers that applied the drug previously to radiotherapy sessions observed better results than control groups, considering the symptoms. Among radiotherapy centers visited only one referred the pilocarpine use to treat post irradiation xerostomy. We concluded based on our literature review that pilocarpine should be administered to patients submitted to radiotherapy of head and neck to prevent irreversible damage to salivary glands parenchyma, preferably at the beginning of radiotherapeutic sessions.

## KEY-WORDS

Pilocarpine. Xerostomia. Radiation effects.

## REFERÊNCIAS

- ANDREWS, N; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: part 2. *Aust. Dent. J.*, v. 46, n. 3, p. 174-182, 2001.
- BAPTISTA NETO, C. Xerostomia (boca seca). *Jornal Primeira Página*, São Carlos, 9 out. 1998. Coluna Saúde Bucal, p. 6. Disponível em <<http://www.odonto.com.br>>.
- \_\_\_\_\_. *Avaliação do uso da Pilocarpina em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço para controle da xerostomia*. Dissertação (Mestrado)– Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo –FOUSP, São Paulo, 2003.
- COELHO, C. M. P. et al. Implicações clínicas da xerostomia: Abordagens sobre o diagnóstico e tratamento. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, v. 56, n. 4, p. 295-298, 2002.
- DIB, L. L. et al. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, v. 54, n. 5, p. 391-396, 2000.
- ETTINGER, R. L. Review: xerostomia: a symptom which acts like a disease. *Age ageing*, v. 25, n. 5, p. 409-412, 1996.
- FOX, P. C. et al. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 110, n. 4, p. 519, 1985.
- FOX, P. C. Acquire salivary dysfunction. Drugs and radiation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 15, n. 842, p. 132-137, 1998.
- FRANZÉN, L. et al. 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, n. 2B, p. 457-462, 1992.
- GARG, A. K.; MALO, M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 128, n. 8, p. 1128-1133, 1997.
- HAMLAR, D. D. et al. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope*, v. 106, n. 8, p. 972-976, 1996.
- HATTON, M. N. et al. Lubrification and viscosity of human saliva and commercially available saliva substitutes. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 45, n. 6, p. 496-499, 1987.
- MAKKONEN, T. A.; NORDMAN, E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol.*, v. 26, n. 4, p. 307-312, 1987.
- MATEOS, J. J. et al. Salivary scintigraphy for assessing the protective effect of pilocarpine in head and neck irradiated tumors. *Nucl. Med. Commun.*, v. 22, n. 6, p. 651-656, 2001.
- MOSSMAN, K.; SHATZMAN, A.; CHENCHARICK, J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 8, n. 6, p. 991-997, 1982.
- NAVAZESH, M.; BRIGHTMAN, V. J.; POGODA, J. M. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol. Oral Endod.*, v. 81, n. 2, p.172-176, 1997.
- NEVILLE, B. W. et al. *Patologia oral & maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, 322 p.

NIEDERMEIER, W. et al. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, v. 86, n. 5, p. 541-549, 1998.

O'CONNELL, A. C. Natural history and prevention of radiation injury. *Adv. Dent. Res.*, v. 15, p. 57-61, 2000.

OLSSON, H.; AXÉLL, T. Objective and subjective efficacy of saliva substitutes containing mucin and arboxymethylcellulose. *Scand. J. Dent. Res.*, v. 99, n. 4, p. 316-319, 1991.

SPIELMAN A. et al. Xerostomia – Diagnosis and treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, v. 1, n. 2, p. 144-147, 1981.

SREEBNY, L. M.; SCHWARTZ, S. S. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerontology*, v. 5, n. 2, p. 75-99, 1986.

TAYLOR, S. E.; AL-HASHIMI, I. Pilocarpine, an old drug; a new formulation. *Texas Dent. J.*, v. 113, n. 10-12, p. 9-13, 1996.

VISCH, L. L. et al. A double-blind crossover trial of CMC and mucin-containing saliva substitutes. *Int J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 15, n. 4, p. 395-400, 1986.

VVINO, F. B. et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. *Arch. Intern. Med.*, v. 159, n. 2, p. 174-181, 1999.

WYNN, R. L.; MEILLER, T. F. Artificial saliva products and drugs to treat xerostomia. *Gen. Dent.*, v. 48, n. 516, p. 630-636, 2000

---

Parte de dissertação apresentada junto à FO-USP para obtenção do título de Mestre

#### **Caetano Batista Neto**

Prof. Assistente do Departamento de Semiologia (Graduação) e Estomatologia (Especialização) da Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES  
Mestre em Diagnóstico Bucal (Semiologia) pela FO-USP  
e-mail: caetanodonto@ig.com.br

#### **Norberto Nobuo Sugaya**

Prof. Dr. do Departamento de Estomatologia (Semiologia) - Graduação e Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo  
Mestre e Doutor em Diagnóstico Bucal (Semiologia) pela FO-USP

### **TRAMITAÇÃO**

Artigo recebido em: 26/07/2004

Aceito para publicação em: 29/09/2004