

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

MANEJO FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO DA XEROSTOMIA
INDUZIDA POR RADIOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
SEGUIDA DE METANÁLISE EM REDE

POLIANA GONÇALVES MIRANDA

MESTRADO PROFISSIONAL

2021

POLIANA GONÇALVES MIRANDA

**MANEJO FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO DA XEROSTOMIA
INDUZIDA POR RADIOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
SEGUIDA DE METANÁLISE EM REDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Tânia Maria da Silva Mendonça.

UBERLÂNDIA

2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M672 2021	<p>Miranda, Poliana Gonçalves, 1995- Manejo farmacológico e não farmacológico da xerostomia induzida por radioterapia: uma revisão sistemática seguida de metanálise em rede [recurso eletrônico] / Poliana Gonçalves Miranda. - 2021.</p> <p>Orientadora: Tânia Maria da Silva Mendonça. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.413 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Ciências médicas. I. Mendonça, Tânia Maria da Silva, 1962-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p>
--------------	--

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 006/PPCSA				
Data:	29.07.2021	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	11912PSC013				
Nome do Discente:	Poliana Gonçalves Miranda				
Título do Trabalho:	Manejo farmacológico e não farmacológico da xerostomia induzida por radioterapia: uma revisão sistemática seguida de metanálise em rede				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Promoção da Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Adaptação Cultural e Validação de Instrumentos				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes (FPM), João César Guimarães Henriques (UFU) e Tânia Maria da Silva Mendonça (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Tânia Maria da Silva Mendonça, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Tânia Maria da Silva Mendonça, Presidente**, em



29/07/2021, às 15:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Cesar Guimarães Henriques, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/07/2021, às 15:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes, Usuário Externo**, em 29/07/2021, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2939533** e o código CRC **3FA1E9BA**.

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, pois sempre me sustentou com sua graça e misericórdia e conduziu os meus passos até aqui. “Porque dele, e por ele, e para ele, são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente. Amém.”

Aos meus pais Vicente e Vânia que não mediram esforços em momento algum de minha formação, sempre contribuindo para que eu chegasse mais longe.

A Prof^ª. Dr^ª. Tânia por toda a sua dedicação a este projeto e os ensinamentos que muito contribuíram para a minha formação acadêmica.

Ao meu amigo Rafael Correa por sua ajuda e companheirismo no desenvolvimento deste projeto.

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, pela oportunidade de cursar o Mestrado Profissional, muito obrigada!

RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática seguida de metanálise em rede foi estimar a eficácia comparativa de tratamentos disponíveis para a xerostomia pós-radioterapia. Incluímos ensaios clínicos randomizados e utilizamos as bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library (CENTRAL), Cinahl e Scopus. Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos, extração de dados e avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB 2.0. Para a avaliação da certeza da evidência usamos a abordagem de Classificação de Recomendações de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE). Utilizamos o modelo de efeito aleatório e abordagem bayesiana na metanálise em rede. Incluímos na revisão sistemática 21 ensaios clínicos, sendo que, na metanálise, incluímos 7 ensaios clínicos, dos quais tivemos um somatório de 1.011 participantes. Como resultado, após a comparação dos tratamentos, a interpretação do *forest plot* nos permitiu inferir que a pilocarpina sistêmica apresenta a melhor performance com risco relativo (RR) de 1.5 e intervalo de credibilidade (CrI) 95% de 0.93, 2.6. Para análise do fluxo salivar, realizamos uma metanálise convencional que nos mostrou que a pilocarpina em comprimido é mais eficaz para aumentar a salivação em comparação com o placebo (RR 1.39; IC de 95% 1.06, 1.81). Detectamos também que a cevimelina usada por 12 meses provoca um pequeno aumento da salivação (MD 0.04; IC de 95% 0.02, 0.06).

Palavras-chave: xerostomia, hipossalivação, radioterapia, câncer de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

The aim of this systematic review followed by a network meta-analysis was to estimate the comparative effectiveness of available treatments for post-radiotherapy xerostomia. We included randomized clinical trials and used the Medline, Embase, Cochrane Library (CENTRAL), Cinahl and Scopus databases. Two independent reviewers performed study selection, data extraction and risk of bias assessment using the RoB 2.0 tool. For the assessment of the certainty of the evidence we use the Assessment, Development and Assessment Recommendations Ranking (GRADE) approach. We use the random effect model and Bayesian approach in network meta-analysis. We included in the systematic review 21 clinical trials, and, in the meta-analysis, we included 7 clinical trials, of which we had a total of 1,011 participants. As a result, after comparing the treatments, the interpretation of the forest plot allowed us to infer that systemic pilocarpine presents the best performance with a relative risk (RR) of 1.5 and a 95% credibility interval (CrI) of 0.93, 2.6. For analysis of salivary flow, we performed a conventional meta-analysis that showed us that pilocarpine tablet is more effective in increasing salivation compared to placebo (RR 1.39; 95% CI 1.06, 1.81). We also found that cevimeline used for 12 months causes a small increase in salivation (MD 0.04; 95% CI 0.02, 0.06).

Keywords: xerostomia, hyposalivation, radiotherapy, head and neck cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Questionário de oito itens sobre a EVA de xerostomia desenvolvido por PAI (2001)	15
Figura 2: Formulário de elegibilidade dos artigos com os critérios de inclusão.	21
Figura 3: Diagrama PRISMA 2020.....	26
Figura 4: Risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2.0.....	34
Figura 5: Geometria da rede em estrela	35
Figura 6: <i>Forest Plot</i> do desfecho primário (NMA)	36
Figura 7: <i>Forest Plot</i> do desfecho secundário RR	37
Figura 8: <i>Forest Plot</i> do desfecho secundário MD	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

Quadro 1: Formulário de extração de dados.....	23
Quadro 2: Características dos estudos	32
Quadro 3: Qualidade da evidência do desfecho secundário categórico.....	39
Quadro 4: Qualidade da evidência do desfecho secundário contínuo.	40

TABELAS

Tabela 1: Tabela de classificação com as comparações pares possíveis	36
Tabela 2: Rankograma com os valores SUCRA.	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cm	Centímetros
CrI	<i>Credibility interval</i>
EORTC-H & N35	<i>Quality of Life Módulo de Cabeça e Pescoço</i>
EVA	Escala visual analógica
GRADE	<i>Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
Gy	<i>Gray</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
L	Litro
MD	<i>Mean difference</i>
min	Minutos
ml/min	Mililitros por minuto
mm	Milímetros
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
pH	Potencial Hidrogeniônico
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RR	<i>relative risk</i>
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking curve analysis</i>

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1	Xerostomia e hipossalivação.....	11
2.2	Funções da saliva	12
2.3	Mensuração da xerostomia.....	13
2.4	Principais substâncias farmacológicas	15
2.5	Não farmacológicos	16
2.6	Metanálise em rede	17
3	OBJETIVO.....	19
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	Crerios de Elegibilidade	19
4.2	Desfecho Primário e Secundário.....	19
4.3	Bases de dados pesquisadas	20
4.4	Estratgia de busca	20
4.5	Seleção dos estudos	20
4.6	Processo de extração de dados	21
4.7	Avaliação do risco de vies.....	23
4.8	Análise estatística	23
4.9	Certeza da evidência	25
5	RESULTADOS	25
5.1	Estudos incluídos	25
5.2	Características dos estudos.....	26
5.3	Características das intervenções	27
5.4	Risco de vies	33
5.5	Meta-análise em rede.....	35
5.6	Meta-análise padrão	37
5.7	Certeza da evidência	38
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO	42
8.	REFERÊNCIAS	43
	APÊNDICE	48

1 INTRODUÇÃO

O tratamento existente para o câncer em região de cabeça e pescoço é geralmente feito por combinações de cirurgia e radioterapia associada ou não a quimioterapia (COLEVAS et al., 2018). O Instituto Nacional do Câncer prediz um número de 22.840 novos casos de câncer de cabeça e pescoço para cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2020). A radioterapia apresenta efeitos antitumorais e frequentemente causa danos a tecidos saudáveis, levando ao surgimento de efeitos adversos graves como mucosite oral, eritema, alteração de paladar, disfagia e hipofunção das glândulas salivares (JENSEN et al., 2010).

Os danos as glândulas salivares provocam a hipossalivação (diminuição do fluxo salivar) geralmente acompanhada pela xerostomia (percepção subjetiva de boca seca) (LIU et al., 2011). A xerostomia é o efeito colateral mais proeminente e persistente após a radioterapia e a intensidade depende do tamanho do campo, quantidade de radiação, fracionamento da dose, quimioterapia prévia ou concomitante a radioterapia. (CHARALAMBOUS et al., 2013; JENSEN et al., 2019). A xerostomia ocorre pela diminuição acentuada e/ou espessamento da saliva devido ao dano em vasos sanguíneos e ductos das glândulas. Entende-se que a radiação causa perda e atrofia das células acinares e grânulos secretores (KONINGS; COPPE; VISSINK, 2005). Uma dose média de 40 Gray (Gy) na glândula parótida é suficiente para uma redução importante de estimulação do fluxo salivar. A maioria dos regimes de radiação convencional excedem esse valor, usualmente são utilizadas doses de 50 até 70 Gy (COLEVAS et al., 2018).

A secura da mucosa oral predispõe o surgimento de fissuras e ulcerações que resultam em dificuldades na fala, dificuldade para mastigar e engolir, além de maior susceptibilidade de infecções orais e cárie dentária (DIRIX; NUYTS; VAN DEN BOGAERT, 2006). A maioria dos pacientes possuem dificuldade para comer alimentos secos e duros e ingerem grande quantidade de água enquanto comem. Estes fatores influenciam a preferência alimentar e a quantidade de comida ingerida, o que pode resultar em ingestão nutricional inadequada e conseqüente perda de peso (NUCHIT et al., 2020).

Muitas opções de tratamento têm sido investigadas. Tratamentos sistêmicos, tópicos e não farmacológicos são apresentados na literatura (FURNESS et al., 2011; FURNESS et al., 2013; DAVIES, A. T. J., 2015). Os tratamentos sistêmicos podem ser eficazes em casos

onde está presente a função residual da glândula salivar, pois promove a estimulação do sistema nervoso parassimpático. Esses tratamentos estão associados a ocorrência de efeitos colaterais graves como o aumento da transpiração, aumento da frequência urinária, dores de cabeça e alterações vasculares (DIRIX; NUYTS; VAN DEN BOGAERT, 2006). No grupo de tratamentos tópicos pode-se encontrar os substitutos de saliva (spray, pastilha, óleo, gel) e os estimulantes de saliva (goma de mascar, pasta de dentes) que podem ou não conter medicamentos (FURNESS et al., 2011). Os tratamentos não farmacológicos são representados pela laserterapia de baixa potência, acupuntura e estimulação elétrica (FURNESS, S et al., 2013).

Sendo assim, é importante escolher um tratamento eficaz para a xerostomia, pois é a seqüela mais proeminente em populações pós-radioterapia. A escolha deve ser reforçada pelo agrupamento de evidências claras e concisas. A realização desta revisão sistemática e meta-análise em rede teve o objetivo de estimar a eficácia comparativa de tratamentos disponíveis para a xerostomia pós-radioterapia, colaborando com o meio científico e profissionais da oncologia em sua conduta clínica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Xerostomia e hipossalivação

A xerostomia é uma sensação subjetiva de secura bucal que pode estar acompanhada de uma alteração no fluxo salivar. Uma diminuição do fluxo salivar é caracterizada como hipossalivação e pode ter efeitos sobre o fluxo salivar em repouso e estimulado (FLINK et al., 2008). Em indivíduos saudáveis a produção diária de saliva varia entre 1 litro (L) e 1,5 L. O fluxo salivar em repouso tem os valores normais em torno de 0,3 mililitros por minuto (ml/min), se este valor estiver menor que 0,1 ml/min sugere-se a existência de hipossalivação. Para o fluxo salivar estimulado os valores normais são de 1,0 a 3,0 ml/min, valores menores que 0,7 ml/min referem alguma anormalidade. Frequentemente, o fluxo salivar em repouso é mais propenso a redução do que o fluxo estimulado (FLINK et al., 2008).

A sialometria é uma técnica que mede a quantidade de saliva produzida num determinado intervalo de tempo. Pode ser feita coletando-se a saliva total ou de uma glândula específica. O fluxo salivar das glândulas parótida, submandibular e sublingual pode ser avaliado através de coletores especializados colocados sobre os orifícios dos ductos de Stenson & Wharton (SREEBNY, 1989). A produção de saliva total é mensurada com ou sem estimulação. Na coleta do fluxo salivar em repouso o paciente é orientado a não comer, beber ou realizar bochechos de 1 a 2 horas antes do exame, então o paciente é orientado a “cuspir” a saliva que se acumula em sua boca no tubo coletor a cada 2 minutos por um período total de 6 minutos. Para a saliva estimulada, uma solução de ácido cítrico pode ser utilizada. Os tubos coletores devem ser pesados antes e após a coleta da saliva e convertido em ml/min, dessa forma é possível estimar o fluxo salivar (SREEBNY, 1989).

A obtenção de uma saliva “verdadeiramente em repouso” é pouco provável, pois durante a consciência o fluxo de saliva está influenciado por algum tipo de estímulo. Entretanto, a saliva coletada sem estímulos mastigatórios ou gustativos é um indicador mais confiável para a avaliação da existência de hipossalivação em relação a saliva estimulada (DAWES, 2008). Um estudo que avaliou a acupuntura em pacientes com xerostomia induzida por radiação encontrou aumento no fluxo salivar não estimulado nos participantes que receberam sessões de acupuntura duas vezes por semana durante 6 semanas. A pontuação no questionário de xerostomia também melhorou significativamente (CHO et al., 2008). Apesar dos resultados mostrarem uma relação da melhora da xerostomia com o aumento do fluxo salivar, alguns autores afirmam que a xerostomia não é frequentemente correlacionada com a produção salivar objetiva (JENSEN et al., 2010).

2.2 Funções da saliva

A saliva é um líquido importante para o corpo humano, pois contribui para a manutenção da integridade dentária, protege as superfícies mucosas e atua na limpeza de resíduos alimentares (PEDERSEN et al., 2002; DAWES et al., 2015). Outra função importante desempenhada pela saliva está associada as funções da parte superior do trato gastrointestinal, envolvendo a percepção do paladar, facilitação da mastigação, formação do bolo alimentar e deglutição (PEDERSEN et al., 2002). As glândulas maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) são responsáveis pela produção de 90% da saliva, enquanto as glândulas menores produzem o restante (HOPCRAFT; TAN, 2010).

As glândulas salivares são classificadas em serosas, mucosas ou mistas. A glândula parótida é serosa e secreta proteínas como a amilase que é responsável pela digestão inicial dos carboidratos. A glândula sublingual é mucosa e secreta mucina. A glândula submandibular é mista e secreta mucina e proteínas. (PROCTOR, 2016).

A saliva apresenta várias moléculas como o peptídeo sialina, a uréia e o bicarbonato que atuam prevenindo os fatores relacionados ao processo de desmineralização dentária. Essas moléculas desempenham papéis diversos que são importantes no controle da microbiota e na manutenção de pH (DOWD, 1999). A capacidade tamponante da saliva neutraliza os ácidos bucais mantendo o potencial Hidrogeniônico (pH) constante a 6,9-7,0 através de seus tampões mucinato/mucina e monofosfato/bifosfato que bloqueiam o excesso de ácidos e bases (ALAMOUDI et al., 2004).

As proteínas e enzimas que compõem a parte orgânica atuam na função antimicrobiana da saliva. Alguns componentes que se sobressaem são a lactoferrina que apresenta ação antimicrobiana contra o *Streptococcus mutans* e a lisozima que destrói a camada protetora de muitas bactérias. Outros importantes componentes são a imunoglobulina A, imunoglobulina G e imunoglobulina M que podem neutralizar vírus, toxinas bacterianas e enzimas (DE ALMEIDA et al., 2008).

Um estudo avaliou o perfil microbiano oral dos pacientes antes e após o uso de um gel de lubrificação oral (MCMILLAN et al., 2006). Encontrou-se uma redução estatisticamente significativa na contagem de *S. mutans* e *Lactobacillus* após a utilização do gel. Os autores fundamentam esse resultado afirmando que a duração do tratamento de 4 semanas foi um tempo adequado para a ação dos componentes antimicrobianos do gel, reduzindo assim a carga oral das bactérias cariogênicas (MCMILLAN et al., 2006).

2.3 Mensuração da xerostomia

A forma mais utilizada para o diagnóstico da xerostomia e avaliações de tratamentos são os sintomas referidos pelo paciente através de questionários e escalas visuais analógicas (LEVEQUE et al., 1993; APPERLEY et al., 2017). O uso dos métodos subjetivos em conjunto com a avaliação objetiva do fluxo salivar tem sido útil na investigação da disfunção da glândula salivar (APPERLEY et al., 2017).

Tawee e colaboradores (2006) investigaram a eficácia da pilocarpina em pacientes com xerostomia pós-radioterapia. Uma escala visual analógica foi aplicada na linha de base (antes da intervenção) e 180 minutos após a intervenção. A pontuação na linha de base foi subtraída da pontuação posterior para avaliar a alteração. Um paciente com uma diminuição de 20 milímetros (mm) da linha de base no escore da escala visual analógica foi classificado como um "respondedor" a intervenção recebida.

Leveque e colaboradores (1993) também utilizaram uma escala visual analógica de 100 mm para o registro dos participantes. A pontuação inicial (visita 1) foi subtraída da pontuação final (visita 5) para avaliar a mudança. Uma mudança de 25 mm no escore da escala foi considerado como resposta ao tratamento.

A escala visual analógica (EVA) é formada por um questionário contendo oito questões que avaliam subjetivamente a sensação de boca seca por meio de perguntas relacionadas a secura da mucosa oral (lábios, boca, língua ou garganta) e a diminuição da capacidade funcional causada pela secura (dificuldade em engolir e falar) (PAI; GHEZZI; SHIP, 2001). A EVA é aplicada antes do tratamento (linha de base), durante os intervalos e no final do tratamento. Os participantes são orientados a marcar suas respostas para cada item colocando uma linha vertical na escala horizontal de 100 mm, as respostas negativas estão colocadas à direita e respostas positivas à esquerda (Figura 1).

- 1. Rate the difficulty you experience in speaking due to dryness (DIFSPK)**
- _____
- Not difficult at all Very difficult
- 2. Rate the difficulty you experience in swallowing due to dryness (DIFSWL)**
- _____
- Not difficult at all Very difficult
- 3. Rate how much saliva is in your mouth (SALMOU)**
- _____
- A lot None
- 4. Rate the dryness of your mouth (DRYMOU)**
- _____
- Not dry at all Very dry
- 5. Rate the dryness of your throat (DRYTHR)**
- _____
- Not dry at all Very dry
- 6. Rate the dryness of your lips (DRYLIP)**
- _____
- Not dry at all Very dry
- 7. Rate the dryness of your tongue (DRYTNG)**
- _____
- Not dry at all Very dry
- 8. Rate the level of your thirst (LVLTHR)**
- _____
- Not thirsty at all Very thirsty

Figura 1: Questionário de oito itens sobre a EVA de xerostomia desenvolvido por PAI (2001)

2.4 Principais substâncias farmacológicas

Os pacientes pós-radioterapia devem adotar uma rigorosa higiene bucal com o uso de agentes fluoretados e antimicrobianos para a prevenção de infecções oportunistas e cáries de radiação (DIRIX; NUYTS; VAN DEN BOGAERT, 2006). Para os pacientes que apresentam alguma função residual da glândula salivar as alternativas tópicas e sistêmicas podem ser eficazes, pois atuam como estimulantes salivares. Quando a glândula salivar não

pode ser estimulada, o tratamento se torna um desafio (DIRIX; NUYTS; VAN DEN BOGAERT, 2006).

A pilocarpina e a cevimelina são tratamentos sistêmicos. A pilocarpina é um agente parassimpaticomimético capaz de provocar aumento da salivação por meio da estimulação de receptores colinérgicos na superfície de glândulas exócrinas (LOVELACE et al., 2014). Os melhores resultados obtidos com a pilocarpina sistêmica são observados em tratamento contínuo por mais de 8 semanas e doses superiores a 2,5 mg 3 vezes ao dia (LEVEQUE et al., 1993; JOHNSON, 1993). O uso da pilocarpina é contraindicado em pessoas com problemas cardiovasculares, pulmonares, rinites, glaucoma e asma. Podem ocorrer efeitos adversos como aumento da transpiração, aumento da frequência cardíaca e dores de cabeça (LEVEQUE et al., 1993).

A administração contínua dos agentes sistêmicos torna-se necessária, pois a estimulação da glândula salivar termina logo após a interrupção do tratamento. Isto se torna um problema, pois quase sempre é observada a ocorrência de efeitos adversos com o uso dos agentes parassimpaticomiméticos (LEVEQUE et al., 1993). Uma alternativa são os substitutos salivares de uso tópico que proporcionam um alívio sintomático da xerostomia. Vários agentes foram desenvolvidos na forma de géis, pastilhas, enxaguantes bucais, cremes dentais e sprays (FURNESS et al., 2011). Geralmente são utilizadas substâncias como a mucina animal, carboximetilcelulose, goma xantana, lactoperoxidase e outros produtos (FURNESS et al., 2011).

2.5 Não farmacológicos

Os tratamentos não farmacológicos atuam na estimulação da capacidade funcional salivar residual. Destacam-se a acupuntura, eletroestimulação e laserterapia (FURNESS et al., 2013). Os ensaios clínicos têm demonstrado resultados variados no alívio dos sintomas da xerostomia (CHO et al., 2008; SALEH et al., 2014; SIMCOCK et al., 2013). Ainda não existe um consenso claro para o tratamento da xerostomia pós-radioterapia, esse fato permanece como um problema de saúde para a maioria dos pacientes. A existência de vários tratamentos descritos na literatura evidencia a necessidade de uma revisão atualizada que reúna os potenciais benefícios, riscos e eficácia das alternativas disponíveis.

2.6 Metanálise em rede

A metanálise é um método que sintetiza de forma quantitativa os estudos similares de uma revisão sistemática. A abordagem convencional (*pairwise metanalysis*) é útil, mas é limitada, pois apenas duas intervenções são comparadas de cada vez e são chamadas de comparações “diretas” (SALANTI, 2012; CIPRIANI et al., 2013; BIONDI-ZOCCAI et al., 2015). Na metanálise em rede ou *network metanalysis (NMA)* é possível comparar três ou mais intervenções simultaneamente em uma única análise. Os dados de ensaios clínicos das comparações “diretas” são usados para “indiretamente” deduzir e estimar os efeitos das comparações ausentes (SALANTI, 2012).

Na ausência de estudos que avaliam diretamente A e B, a evidência indireta refere-se à evidência obtida por um ou mais comparadores comuns. Por exemplo, as intervenções A e B podem ser comparadas indiretamente se ambas tiverem sido comparadas a C nos estudos, como A versus C (AC) e B versus C (BC) (SALANTI, 2012).

A NMA pode ser executada utilizando a estatística frequentista ou bayesiana, sendo esta última a mais utilizada. Algumas vantagens para a utilização da estatística bayesiana inclui a oportunidade de considerar o conhecimento prévio, a flexibilidade da modelagem e a naturalidade de compreensão dos resultados (BAFETA et al., 2014; NIKOLAKOPOULOU et al., 2014). O método bayesiano consiste em uma estimativa “a priori” da probabilidade de um evento acontecer sob determinada situação, combinado com a informação procedente dos dados amostrais. Essa combinação é feita pelo Teorema de Bayes que origina a distribuição “a posteriori” (LIN; YIN, 2015). Os resultados são então apresentados com uma medida de efeito *relative risk* (risco relativo) RR, *odds ratio* (razão de chances) OR e diferença entre médias, com um intervalo de credibilidade (*credibility interval - CrI*), em geral de 95% (DIAS et al., 2010). Na metanálise clássica, um intervalo de confiança de 95% contém o verdadeiro e desconhecido valor do parâmetro avaliado. Já no intervalo de credibilidade se estima que existe uma probabilidade de 0,95 do verdadeiro valor do parâmetro estar incluído nesse intervalo (MANCUSO, 2010, p. 26).

O primeiro passo para a realização da análise é identificar a rede de tratamento, determinar qual o tamanho dessa rede e quais precisamente os tratamentos devem ser examinados (MAVRIDIS et al., 2015). A geometria da rede apresenta quais intervenções foram comparadas diretamente nos ensaios clínicos e quais podem ser informadas apenas

indiretamente (MAVRIDIS et al., 2015). A seleção dos estudos para compor uma NMA devem considerar rigorosos critérios de elegibilidade. Os estudos devem apresentar similaridade entre si, ou seja, as características clínicas e metodológicas devem ser semelhantes, exceto para as intervenções que estão sendo comparadas. Caso a similaridade não seja considerada, as comparações podem ser influenciadas, resultando em heterogeneidade e inconsistência. O critério da inconsistência refere-se a presença da heterogeneidade no escopo de evidências. A heterogeneidade consiste nas diferenças clínicas e metodológicas (VERONIKI et al., 2013).

Em uma NMA pode ser utilizado o efeito fixo ou randômico. Quando os efeitos fixos são utilizados assume-se que os estudos apresentam um tamanho de efeito verdadeiro. Se existir alguma diferença entre os estudos será atribuída apenas ao erro de amostragem. Já na abordagem de efeitos randômicos, além do erro amostral considera-se também a heterogeneidade entre os estudos, ou seja, a variação do tamanho do efeito verdadeiro. É recomendável que ambos os modelos sejam testados para escolher o que apresentar resultados mais apropriados a condição estudada (STURTZ; BENDER, 2012; MAVRIDIS et al., 2015).

Uma das vantagens da NMA é a possibilidade de classificação das intervenções. A partir dos resultados da NMA é possível calcular a probabilidade de cada intervenção. Essa classificação é denominada de ranqueamento. No ranqueamento são construídas curvas cumulativas de probabilidade ou análises de superfície sob a curva de classificação cumulativa (*surface under the cumulative ranking curve analysis - SUCRA*) (CHAIMANI et al., 2013). Essa classificação pode ser atraente para ajudar a decisão clínica, porém, a sua interpretação deve ser realizada com cautela. O resultado do ranqueamento deve ser interpretado no contexto dos efeitos do tratamento, pois além da eficácia deve-se considerar os efeitos colaterais, valores e preferências do paciente (LI et al., 2017).

3 OBJETIVO

O objetivo geral da realização desta revisão sistemática seguida de metanálise em rede foi comparar a efetividade dos tratamentos disponíveis para a xerostomia pós-radioterapia de cabeça e pescoço.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos esta revisão sistemática seguida de metanálise em rede atendendo os critérios da diretrizes PRISMA conforme a última versão do manual Cochrane (PAGE et al., 2021). Registramos o protocolo desse estudo na base de dados PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Review) (CRD42020159318).

4.1 Critérios de Elegibilidade

Realizamos o estudo de acordo com os critérios apresentados nas diretrizes do PRISMA (PAGE et al., 2021) e formulamos a questão (PICOS- *Population/Intervention/Comparasion/Outcome/Study*). Os estudos selecionados atenderam os critérios estabelecidos: (1) População: pacientes com xerostomia pós radioterapia de cabeça e pescoço, (2) Intervenção: tratamentos para estimular ou substituir a saliva, (3) Comparação: outra intervenção, placebo ou nenhuma intervenção, (4) Resultado: melhora da xerostomia e aumento do fluxo salivar, (5) Estudo: ensaios clínicos randomizados.

4.2 Desfecho Primário e Secundário

Consideramos como desfecho primário a mudança nos sintomas da xerostomia, avaliada por meio da EVA (escala visual analógica) ou por questionários. O desfecho secundário que buscamos nos estudos foi a alteração do fluxo salivar avaliado com o uso da sialometria. Excluímos estudos para a prevenção da xerostomia, estudos que os pacientes estavam em quimioterapia no momento da radioterapia, e estudos que não estavam em inglês. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos estudos incluídos.

4.3 Bases de dados pesquisadas

Utilizamos as bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library (CENTRAL), Cinahl e Scopus. O processo de busca ocorreu no período de março de 2019 a janeiro de 2020.

4.4 Estratégia de busca

Desenvolvemos uma estratégia de busca para cada base de dados (Apêndice 1). Esta estratégia incluiu termos que determinassem a condição específica em estudo (descriptor “xerostomia OR hyposalivation AND radiotherapy” [MeSH terms]) combinando com os termos que descrevem a intervenção. Combinamos os termos com o filtro para ensaios clínicos controlados no MEDLINE. Para outras bases de dados utilizamos termos em combinação com filtros específicos de ensaios controlados.

4.5 Seleção dos estudos

Após a realização da estratégia de busca, removemos as duplicatas e distribuimos os arquivos entre os revisores. Utilizamos um gerenciador de referências nesta etapa (Mendeley Desktop 1.19.4). Na primeira fase de seleção dos estudos todos os títulos e resumos identificados nas bases de dados foram investigados por dois revisores de forma independente (P. M. e R. C.). Os estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade foram excluídos. Na segunda fase os mesmos revisores aplicaram os critérios de elegibilidade no texto completo dos estudos. Quando não houve consenso entre os dois primeiros revisores, um terceiro revisor (T.M.) foi consultado. Todos os títulos e resumos avaliados como possíveis elegíveis foram separados e analisados completamente. O formulário de elegibilidade utilizado na seleção dos estudos é apresentado na figura 2.

Formulário de elegibilidade dos artigos

Manejo farmacológico e não farmacológico da xerostomia induzida por radioterapia: uma revisão sistemática e meta-análise em rede

Revisor:
 PG () RC () TM ()

Tipo de intervenção-artigo:
 () Farmacológico Sistêmico () Tópico () Não Farmacológico

Título do artigo: **Autor:** **Revista:**

Ano: **Volume:** **Número:** **Página:**

1. **Multiplicidade de publicação:** Essa é a única publicação dos resultados do estudo ou tem outras publicações reportando resultados do mesmo estudo?
 () Única publicação () Possível multiplicidade de publicação (por se tratar de estudo piloto)

Obs: Listaremos as publicações originadas do mesmo estudo e utilizaremos os dados da publicação mais completa.

2. Tipo de estudo
 O estudo é um **ensaio clínico randomizado**?

SIM	INCERTO	NÃO
↓	↓	↓
Vá para próxima questão	Vá para próxima questão	Excluir

3. Tipo de participantes
 Pacientes com xerostomia pós radioterapia?

SIM	INCERTO	NÃO
↓	↓	↓
Vá para próxima questão	Vá para próxima questão	Excluir

4. Avaliação da xerostomia
 É avaliada alguma mudança da xerostomia (por questionário ou por escala visual analógica)?

SIM	INCERTO	NÃO
↓	↓	↓
Vá para próxima questão	Vá para próxima questão	Excluir

Conclusão: () INCLUIR () EXCLUIR () INCERTO

Figura 2: Formulário de elegibilidade dos artigos com os critérios de inclusão.

4.6 Processo de extração de dados

Dois revisores independentes realizaram a extração de dados dos estudos elegíveis. Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo: título do artigo, autor e ano, localização, nome da revista, fator de impacto, financiamento, tipo de estudo, método de randomização,

número de pacientes, intervenção, comparação, *washout*, quantidade de medicação, frequência, duração, avaliação da xerostomia, avaliação do fluxo salivar, resultados, dose de radiação, tipo de câncer e tempo de conclusão da radioterapia (Quadro 1). Contatamos autores de estudos com dados faltantes ou para esclarecimentos adicionais via e-mail.

Responsável pela extração de dados () P.G () R.C
Título do Artigo:
Autor/ano:
Localização:
Nome da revista:
Fator de impacto:
Financiamento:
Tipo de estudo:
Método de Randomização:
Número de pacientes:
Intervenção:
Comparação:
<i>Washout</i> (intervalo entre os tratamentos):
Quantidade de medicação:
Frequência do uso do tratamento:
Duração do tratamento:
Avaliação da xerostomia (especificar se escala ou questionário):
Avaliação do fluxo salivar:
Resultado (Principais achados):
Dose total da radiação (Gy):
Tipo de câncer:

Tempo de conclusão da RT:

Quadro 1: Formulário de extração de dados

4.7 Avaliação do risco de viés

Avaliamos o risco de viés com a ferramenta Rob 2.0 descrita no novo manual da Cochrane para revisões sistemáticas (STERNE et al., 2019). A ferramenta é dividida em cinco domínios:

- Processo de randomização: avalia a randomização do estudo e geração da sequência de alocação das intervenções. Investiga possíveis diferenças de linha de base entre os grupos advindas do processo de randomização.
- Desvios das intervenções pretendidas: refere-se ao cegamento dos participantes em relação à intervenção.
- Resultados ausentes: este domínio avalia se os dados apresentados no estudo são de todos ou quase todos os participantes inicialmente randomizados.
- Medição do resultado: corresponde a avaliação do método de mensuração do resultado.
- Seleção dos resultados relatados: este domínio investiga a presença de várias medidas de resultados para o desfecho (escalas, definições, pontos de tempo).

Para cada seção de um domínio, os revisores independentes atribuíram uma classificação de alto risco, baixo risco ou algumas preocupações. Discrepâncias no julgamento foram resolvidas através de consulta com o terceiro revisor.

4.8 Análise estatística

O primeiro passo da análise consistiu em identificar a rede de tratamento. A geometria da rede de intervenções é uma representação visual da base de evidências e fornece uma descrição de suas características. É possível verificar quais as comparações diretas disponíveis pelas arestas da rede. A quantidade de informações disponíveis pode ser

representada pela largura das arestas, sendo que a largura é proporcional ao número de estudos ou número de participantes (ROUSE; CHAIMANI; LI, 2017).

Verificamos a similaridade entre os estudos para avaliar a presença de possíveis diferenças. Após a avaliação das características clínicas e metodológicas (tipo de estudo, idade, população, desfecho), verificamos a presença de similaridade entre os estudos incluídos na metanálise em rede.

Criamos uma planilha de dados no programa Microsoft Excel (2019) e importamos para o *software R* (4.0.2) no qual utilizamos o pacote *gmtc* com estatística bayesiana (NEUPANE et al., 2014). Inserimos os dados binários dos resultados dos estudos que seriam metanalisados que correspondia a melhora da xerostomia e o número total de participantes em cada braço de cada estudo. Usamos o modelo de efeito randômico com estimativas de risco relativo e intervalos de credibilidade de 95%. Avaliamos a convergência do modelo usando a ferramenta de diagnóstico Brooks-Gelman-Rubin (ROOKS; ELMAN, 1998). Calculamos a heterogeneidade pelo teste I^2 . Organizamos as estimativas dos efeitos relativos dos tratamentos por meio do gráfico de floresta (*forest plot*). Se o intervalo de credibilidade estiver a maior parte apenas em um lado da medida central, significa que ele é melhor ou pior do que o tratamento a ser comparado (HU et al., 2019).

A probabilidade de classificação também chamada de rankograma fornece uma indicação de como os tratamentos são classificados em termos de eficácia em todas as simulações realizadas. Quanto maior o valor SUCRA melhor é a classificação de uma intervenção na rede (ROUSE; CHAIMANI; LI, 2017). O cálculo de inconsistência não pôde ser realizado, pois só é possível quando temos comparação direta e indireta.

Utilizamos uma metanálise padrão para a avaliação do desfecho secundário, isto é, o fluxo salivar, que foi realizada no software Cochrane Review Manager (5.3) com modelo de efeito randômico. Avaliamos o tamanho de efeito para dados contínuos usando diferença média (MD) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Para dados categóricos calculamos o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi examinada usando o índice I^2 .

4.9 Certeza da evidência

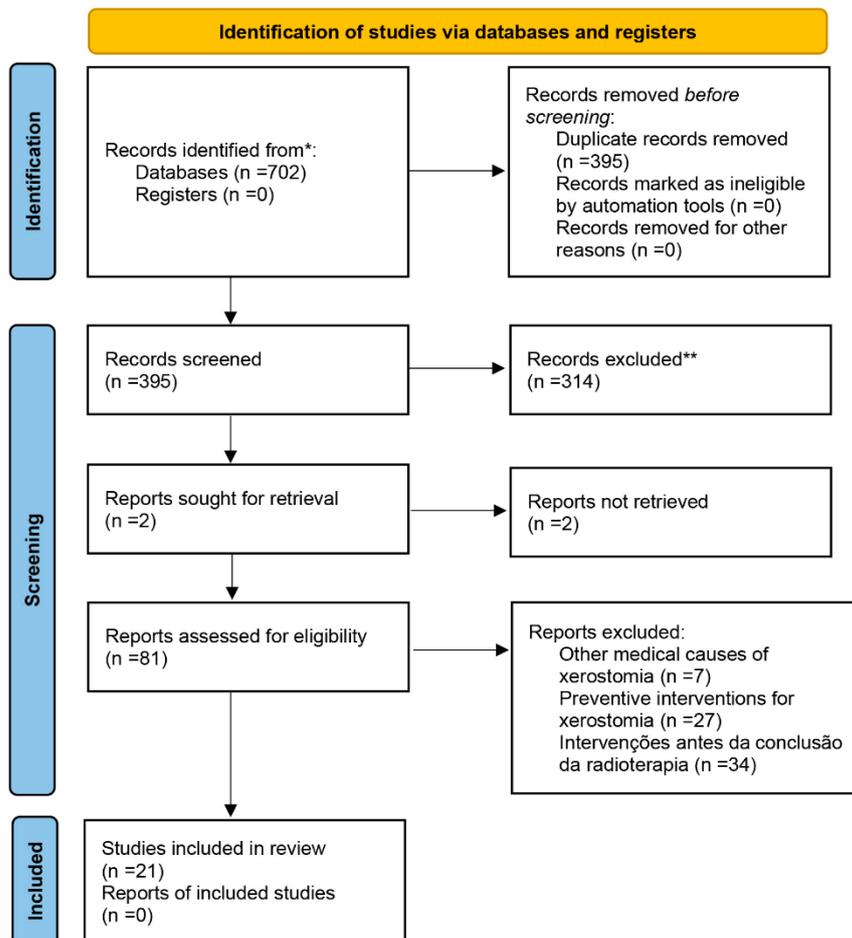
Avaliamos a certeza da evidência por meio da abordagem *Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (Graus de Recomendações, Avaliação e Desenvolvimento - GRADE) (GUYATT, 2008) pelo *software* GRADE pro (<http://www.gradepro.org/>). Na abordagem GRADE, a qualidade da evidência pode ser classificada em quatro níveis de certeza: alto, moderado, baixo e muito baixo. Ressaltamos que na comparação direta de ensaio clínico randomizado de duas intervenções, o nível de certeza começa no nível alto de evidência. Esse nível pode ser diminuído devido a problemas graves de parcialidade, inconsistência, evidências indiretas, imprecisão e viés de publicação.

5 RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos

Identificamos 702 estudos nas bases de dados com a estratégia de busca elaborada que respondeu a nossa questão PICOS. Após a exclusão de duplicatas, permaneceram 395 artigos. Na leitura do título e resumo, excluimos 314 artigos. Na leitura do texto completo para avaliar elegibilidade, avaliamos os 81 artigos restantes e desses excluimos 61 estudos. Dessa forma, incluimos 21 artigos na revisão sistemática e 7 deles na metanálise (Considera-se que o estudo de Chambers et. al. 2007, possui 2 estudos no mesmo artigo publicado). Identificamos uma visão geral do processo de seleção dos artigos no diagrama de fluxo PRISMA (PAGE et al., 2021) (Figura 3).

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Figura 3: Diagrama PRISMA 2020

5.2 Características dos estudos

Inserimos ensaios clínicos randomizados e publicados em inglês entre os anos de 1993 e 2019. Todos os pacientes completaram a radioterapia e receberam uma dose de pelo menos 40 Gy. Foram randomizados 2.231 participantes, e desses 1.521 completaram os estudos. A escala visual analógica foi utilizada em onze estudos (JOHNSON et al., 1993;

LEVEQUE et al., 1993; DAVIES; SINGER, 1994; EPSTEIN et al., 1999; FRYDRYCH et al., 2002; SHAHDAD et al., 2005; TAWEECHASUPAPONG et al., 2006; SALEH et al., 2014; SHOORIABI et al., 2016; AMERI et al., 2016; NUCHIT et al., 2020). Os questionários gerais de xerostomia foram usados em dois estudos (MOMM et al., 2005; CHO et al., 2008). O instrumento da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (*Quality of Life Módulo de Cabeça e Pescoço - EORTC-H & N35*) foi utilizado em três estudos (JELLEMA et al., 2001; SIMCOCK et al., 2013; KAAE et al., 2020). Avaliação global de melhora da xerostomia foi usado em três estudos (HAMLAR et al., 1996; CHAMBERS et al., 2007; APPERLEY et al., 2017) e inventário de xerostomia em um estudo (MCMILLAN et al., 2006). Em relação ao fluxo salivar, doze estudos avaliaram o fluxo salivar estimulado e não estimulado (JOHNSON et al., 1993; LEVEQUE et al., 1993; HAMLAR et al., 1996; EPSTEIN et al., 1999; FRYDRYCH et al., 2002; MCMILLAN et al., 2006; CHAMBERS et al., 2007; CHO et al., 2008; SIMCOCK et al., 2013; SALEH et al., 2014; APPERLEY et al., 2017; KAAE et al., 2020), dois estudos avaliaram apenas o fluxo salivar não estimulado (TAWEECHASUPAPONG et al., 2006; SHOORIABI et al., 2016), o restante não avaliou o fluxo salivar.

5.3 Características das intervenções

Seis artigos utilizaram intervenções sistêmicas, sendo que três deles foram agentes parassimpaticomiméticos como a pilocarpina e a cevimelina (JOHNSON et al., 1993; LEVEQUE et al., 1993; CHAMBERS et al., 2007), dois estudos utilizaram medicamentos fitoterápicos formulados com plantas medicinais como gengibre e ervas *Malva sylvestris* e *Alcea digitata* (Teerã, Irã) (AMERI et al., 2016; SHOORIABI et al., 2016) e um estudo avaliou a ingestão de uma geleia de hidratação oral (NUCHIT et al., 2020). A ocorrência de efeitos colaterais foi observada nos estudos com a pilocarpina destacando-se a sudorese (21-27%) e algumas pessoas se retiraram do estudo (5-15%).

Quatro estudos avaliaram a eficácia da pilocarpina tópica na forma de enxaguatório, spray e pastilha (DAVIES; SINGER, 1994; HAMLAR et al., 1996; FRYDRYCH et al., 2002; TAWEECHASUPAPONG et al., 2006). Dois estudos avaliaram os sistemas de cuidados orais Bioxtra e Biotène Oralbalance compostos de gel, pasta de dentes e enxaguatório bucal (EPSTEIN et al., 1999; SHAHDAD et al., 2005). Quatro estudos

compararam substitutos salivares com outros substitutos salivares ou placebo (JELLEMA et al., 2001; MOMM et al., 2005; MCMILLAN et al., 2006; APPERLEY et al., 2017). Um estudo investigou a eficácia do uso de goma de mascar (manitol) (KAAE et al., 2020).

Dois estudos controlados investigaram o efeito da acupuntura (CHO et al., 2008; SIMCOCK et al., 2013) e um estudo avaliou a eficácia de laserterapia de baixo potência (SALEH et al., 2014). A posologia mais utilizada foi a pilocarpina nas formas sistêmica, pastilha, colutório e spray em dose de 5 mg, 3 vezes ao dia. As outras posologias e as principais características de cada estudo são apresentadas no quadro 2.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO PACIENTES	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AVALIAÇÃO XEROSTOMIA	AVALIAÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
Johnson (1993)	*ECR - duplo cego	207	12 semanas	Pilocarpina 5 mg X Placebo (3x ao dia)	EVA (Início, e intervalos de 4 semanas)	Fluxo salivar estimulado e não estimulado. (Coleta antes, e após 60 min da intervenção)	Diminuição da xerostomia no escore EVA após 12 semanas de terapia. Aumento a curto prazo da salivação (medido após 60 min) no grupo pilocarpina.
Leveque (1993)	ECR - duplo cego	162	12 semanas	Pilocarpina 5 mg X Placebo (3x ao dia)	EVA (Início e intervalos de 4 semanas)	Fluxo salivar estimulado e não estimulado. (Coleta antes, e após 60 min da intervenção)	Diminuição da xerostomia após 12 semanas de terapia. Aumento a curto prazo da salivação no grupo pilocarpina.
Davies (1994)	ECR – rótulo aberto cross-over	20	3 meses (1 semana washout)	Colutório de Pilocarpina 5mg X spray mucina (3x ao dia)	EVA (início, metade e final de cada tratamento)	Não avalia	Sem diferença significativa nos sintomas de xerostomia entre os dois tratamentos.
Hamlar (1996)	ECR - duplo cego	40	2 semanas	Pilocarpina pastilha 5 mg X Placebo (3x ao dia)	Questionário (início e final)	Fluxo estimulado e não estimulado (linha de base, após consumo e 30 min após)	Sem diferença significativa nos resultados de secura oral e fluxo salivar.
Epstein (1999)	ECR – duplo cego cross-over	19	2 semanas para cada intervenção (1 semana de washout)	Gel oral ¹ e pasta de dente Biotene ² X Gel carboximetilcelulose e pasta de dentes comercial (gel – 4x ao dia e pasta de dentes – 2x ao dia)	EVA (Início, após 2 e 5 semanas)	Fluxo estimulado e não estimulado (Início, após 2 e 5 semanas)	Diminuição significativa da xerostomia na pontuação EVA para Gel oral e Biotene. Aumento do fluxo salivar estimulado para o produto Biotene.
Jellema (2001)	ECR – duplo cego cross-over	30	3 semanas (1 semana de washout)	Substituto salivar à base de goma xantana X placebo (4x ao dia)	Questionário (início e final do tratamento)	Não avalia	Nenhuma diferença estatisticamente significante no score do questionário de xerostomia entre os grupos de tratamento.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO PACIENTES	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AValiaÇÃO XEROSTOMIA	AValiaÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
Frydrych (2002)	ECR – duplo cego	23	8 semanas	Spray Pilocarpina 4% X placebo (usar quando achar necessário)	EVA (início e final)	Fluxo estimulado e não estimulado	Sem diferença significativa na pontuação EVA entre os grupos. Não houve diferença significativa do fluxo salivar.
Momm (2005)	ECR - rótulo aberto cross-over	120	4 semanas (sem washout)	Gel Aloe Vera ³ X spray CMC ⁴ X Óleo de canola ⁵ X spray mucina ⁶ (usar quando achar necessário)	Questionário	Não avalia	Diminuição da xerostomia em todos os compostos testados, não houve diferença estatisticamente significante entre os tratamentos.
Shahdad (2005)	ECR – duplo cego cross over	20	2 semanas com cada produto (1 semana de washout)	BioXtra ⁷ X Biotene (pasta de dentes, enxaguatório bucal e gel) (3x ao dia)	EVA (Início e após 2 semanas - para cada intervenção)	Não avalia	Ambos produtos tiveram redução da xerostomia. A redução foi mais significativa no produto BioXtra.
McMILLAN (2006)	ECR – cego único cross-over	22	12 semanas (4 semanas de washout)	Dispositivo intra-oral liberando gel de equilíbrio oral X Gel de equilíbrio oral (usar quando necessário)	Questionário (início e intervalos de 4 semanas)	Fluxo estimulado e não estimulado	Nenhuma diferença significante na xerostomia entre os dois tratamentos. Fluxo salivar não apresentou alteração significativa.
Taweechaisupapong (2006)	ECR – cego único cross-over	33	1 dose única de cada tratamento (washout 10 dias)	Pilocarpina pastilha 5mg X Placebo (3x ao dia)	EVA (Avaliada no início e a cada 10 dias)	Fluxo salivar não estimulado (Coleta antes e após 180 minutos depois da intervenção)	Diminuição da xerostomia no grupo da pilocarpina pastilha (5mg) e aumento significativo do fluxo salivar.
Chambers (2007) Estudo 003	ECR – duplo cego	284	12 semanas	Cevimelina 30 mg X Placebo (3x ao dia)	Avaliação global da melhora da xerostomia (Início e a cada 3 semanas)	Fluxo salivar estimulado e não estimulado	Diminuição da xerostomia e aumento do fluxo salivar não estimulado no grupo cevimelina.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO PACIENTES	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AValiaÇÃO XEROSTOMIA	AValiaÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
Chambers (2007) Estudo 004	ECR – duplo cego	286	12 semanas	Cevimelina 30 mg X Placebo (3x ao dia)	Avaliação global da melhora da xerostomia (Início e a cada 3 semanas)	Fluxo salivar estimulado e não estimulado	Sem diferença significativa da xerostomia entre os grupos. Fluxo salivar não estimulado apresentou melhora significativa no grupo cevimelina.
Cho (2008)	ECR - único cego	12	6 semanas	Acupuntura X Acupuntura simulada (2x por semana)	Questionário (Início, após 3 e 6 semanas)	Fluxo salivar estimulado e não estimulado (avaliado na semana 0, 3 e 6)	Sem diferença significante na xerostomia e fluxo salivar entre os grupos.
Simcock (2013)	ECR - rótulo aberto cross-over	145	21 semanas (4 semanas de washout)	Acupuntura X sessões educativas de higiene bucal (1x por semana)	Questionário (Início e semanas 5, 9, 13, 17 e 21)	Fluxo estimulado e não estimulado	Diminuição da xerostomia em participantes que receberam acupuntura após 9 semanas de terapia. Não houve mudança significativa do fluxo salivar estimulado e não estimulado.
Saleh (2014)	ECR – cego único	23	6 semanas	Laserterapia de baixa potência X laserterapia simulada (2x por semana)	EVA (Início, após 3 e 6 semanas)	Fluxo estimulado e não estimulado	Sem diferença na xerostomia entre os grupos. Não houve diferença significativa do fluxo salivar após 6 semanas de terapia.
Ameri (2016)	ECR - rótulo aberto	75	4 semanas	Composto Herbal ⁸ X saliva artificial (HypoZalix) (3x ao dia)	EVA (Início, após 2 e 4 semanas)	Não avalia	Diminuição da xerostomia nos dois grupos. Diminuição significativa da xerostomia no grupo experimental quando comparado ao grupo controle.
Shooriabi (2016)	ECR – duplo cego	40	2 semanas	Cápsulas de Gengibre X Placebo (4x ao dia)	Questionário e EVA (Início e após 2 semanas)	Fluxo salivar não estimulado	Diminuição significativa da xerostomia e aumento do fluxo salivar não estimulado no grupo experimental.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO PACIENTES	DURAÇÃO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	AVALIAÇÃO XEROSTOMIA	AVALIAÇÃO FLUXO SALIVAR	RESULTADO
Apperley (2017)	ECR - cross over	40	7 dias cada produto (1 semana de washout)	Novo substituto salivar ⁹ X CMC X água destilada (4x ao dia)	Questionário e questão global de xerostomia (Início e após 7 dias)	Fluxo salivar estimulado e não estimulado	Diminuição da xerostomia no grupo do novo substituto salivar. Fluxo salivar sem alteração significativa.
Kaae (2019)	ECR - rótulo aberto	109	1 mês	Goma de mascar (Manitol) ¹⁰ X Placebo (mastigar por pelo menos 5 minutos, 5x ao dia)	Questionário (Início e após 1 mês)	Fluxo estimulado e não estimulado	Redução significativa da xerostomia no grupo da goma de mascar. Nenhuma diferença significativa do fluxo salivar entre os dois grupos.
Nuchit (2019)	ECR - cego único	73	2 meses	Geleia de hidratação oral ¹¹ X substituto salivar comum (engolir 2 colheres de chá a cada 3 horas diariamente)	EVA (Início, após 1 e 2 meses)	Não avalia	Diminuição da xerostomia nos dois grupos. A redução foi mais significativa no grupo da geleia de hidratação oral.

Quadro 2: Características dos estudos

*ECR: Ensaio clínico randomizado.

Gel oral¹ é composto por 2% de hidroxipropilmetil-celulose, ácido láctico, sorbitol, xilitol e metil/propilparabenos; Biotene² (Laclede Professional Products, Gardena, CA)

Gel Aloe Vera³: Gel aldiamed (Biomedica, Rodgau, Alemanha); spray CMC⁴: Glandosane® spray (cell pharm, Hannover, Alemanha) contendo carboximetilcelulose de sódio; Óleo de canola⁵ (óleo prensado por Brändle, Alemanha); Spray mucina⁶: Saliva medac spray (medac, Wedel, Alemanha), contendo mucina extraída do estômago de porco (mucina).

BioXtra⁷ e Biotene (Molar UK) - ambos produtos possuem: hidroxietilcelulose, poliglicerilmetacrilato, lactoperoxidase e xilitol/ BioXtra também contém peptídeos adicionais e imunoglobulinas quando comparadas com Biotene, que são normalmente encontrados na saliva, além disso, BioXtra foi projetado para uma melhor viscosidade).

Composto Herbal⁸ - Malva sylvestris e Alcea digitata (Tehran, Iran).

Novo substituto salivar⁹ – SPRAY de 30% p / p RBO Alfa OneTM *, 30% p / p SM (lecitina de soja Lipoid-S100 † e PG ‡) e 40% p / p de água e aromatizante.

Goma de mascar¹⁰ – não continha sabor ou açúcar, consistia em uma base de goma com manitol adicionado (Fertin Pharma A / S Dinamarca).

Geleia de hidratação oral¹¹ – contém água, fosfato monossódico, fosfato dissódico, carboximetilcelulose, gelatina, glicerol, goma xantana e sabor morango.

5.4 Risco de viés

Apresentamos a classificação de risco de viés dos estudos na figura 4. Seis estudos foram classificados de baixo risco, pois o artigo de Chambers et. al. 2007 possui dois estudos. (JOHNSON et al., 1993; LEVEQUE et al., 1993; SHAHDAD et al., 2005; CHAMBERS et al., 2007; SHOORIABI et al., 2016). Seis estudos apresentaram algumas preocupações relacionadas à incerteza na sequência de alocação, ou seja, qual método foi utilizado para distribuir as intervenções. A falta de cegamento dos participantes também contribuiu para classificar os estudos com algumas preocupações (HAMLAR et al., 1996; EPSTEIN et al., 1999; TAWEECHAISUPAPONG et al., 2006; SALEH et al., 2014; KAAE et al., 2020; NUCHIT et al., 2020). Nove estudos foram classificados com alto risco de viés devido a falta de cegamento e múltiplas medições de resultados elegíveis (DAVIES; SINGER, 1994; JELLEMA et al., 2001; FRYDRYCH et al., 2002; MOMM et al., 2005; MCMILLAN et al., 2006; CHO et al., 2008; SIMCOCK et al., 2013; AMERI et al., 2016; APPERLEY et al., 2017).

	Processo de randomização	Desvios das intervenções	Resultados ausentes	Medição do resultado	Seleção dos resultados	Geral
Intenção de tratar						
Johnson 1993	+	+	+	+	+	+
Leveque 1993	+	+	+	+	+	+
Chambers 2007	+	+	+	+	+	+
Taweechaisupapong 2006	+	?	+	?	+	!
Momm 2005	?	-	+	+	+	-
Epstein 1999	?	+	+	+	+	!
Cho 2008	-	+	+	?	+	-
Simcock 2013	?	-	?	+	?	-
Saleh 2014	?	+	+	+	+	!
Por protocolo						
Davies 1994	?	-	+	-	-	-
McMillan 2006	?	-	+	+	+	-
Jellema 2001	+	+	+	+	-	-
Shahdad 2005	+	+	+	+	+	+
Ameri 2016	?	?	-	+	?	-
Frydrych 2002	?	+	?	+	-	-
Hamlar 1996	+	+	+	+	?	!
Apperley 2017	+	+	?	+	-	-
Shooriabi 2016	+	+	+	+	+	+
Kaae 2019	+	?	+	+	+	!
Nuchit 2019	+	?	+	+	+	!

+ Baixo risco
? Algumas preocupações
- Alto risco

Figura 4: Risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2.0

5.5 Meta-análise em rede

Sete estudos apresentaram similaridade e forneceram dados suficientes para avaliação do desfecho primário totalizando 1.011 participantes (JOHNSON et al., 1993; LEVEQUE et al., 1993; HAMLAR et al., 1996; TAWEECHAISUPAPONG et al., 2006; CHAMBERS et al., 2007; KAAE et al., 2020). A partir da NMA, obtivemos quatro estimativas relativas dos efeitos do tratamento, que geralmente são referidos como parâmetros básicos: pilocarpina sistêmica *versus* placebo, cevimelina *versus* placebo, pilocarpina pastilha *versus* placebo e o manitol (goma de mascar) *vs* placebo. Todas as comparações possíveis são derivadas dos parâmetros básicos. Identificamos uma rede com formato em estrela na qual todos os tratamentos foram conectados por um comparador comum, o placebo. A espessura das linhas nesta rede em estrela representa a quantidade de pacientes em cada estudo, indicando que quanto maior a espessura, maior o número de pacientes, o que se observou na cevimelina e pilocarpina conforme o diagrama da rede (Figura 5).

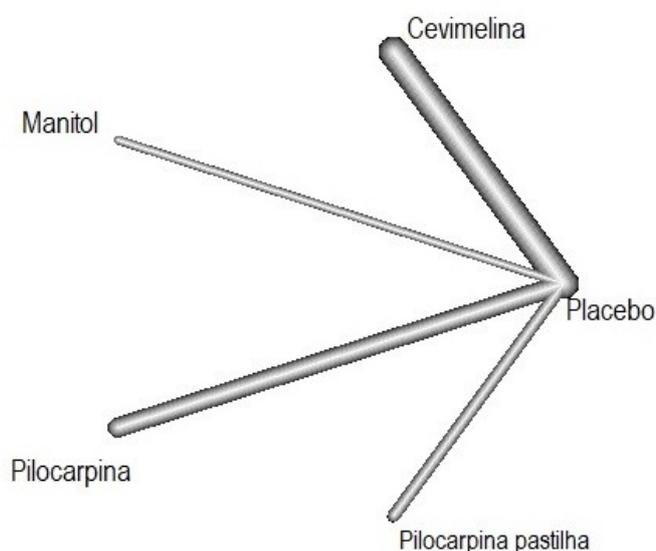


Figura 5: Geometria da rede em estrela

Na tabela de classificação (*Liagle Table*) estão todas as comparações de pares possíveis na metanálise em rede dos cinco grupos de tratamentos. Apresentamos a tabela

mostrando o RR com seu respectivo intervalo de credibilidade em cada comparação (Tabela1).

Placebo	1.539 (0.9234, 2.587)	1.18 (0.7574, 1.876)	1.431 (0.7953, 2.518)	1.809 (0.7664, 4.861)
0.6498 (0.3866, 1.083)	Pilocarpina	0.7673 (0.3904, 1.52)	0.9281 (0.4242, 1.975)	1.177 (0.4338, 3.556)
0.8475 (0.533, 1.32)	1.303 (0.6578, 2.562)	Cevimelina	1.213 (0.5692, 2.445)	1.534 (0.5823, 4.494)
0.6989 (0.3971, 1.257)	1.077 (0.5064, 2.358)	0.8247 (0.4089, 1.757)	Pilocarpina pastilha	1.264 (0.4575, 4.004)
0.5529 (0.2057, 1.305)	0.8498 (0.2812, 2.305)	0.6519 (0.2225, 1.717)	0.7909 (0.2498, 2.186)	Manitol

Tabela 1: Tabela de classificação com as comparações pares possíveis

No *forest plot* é apresentada a comparação dos tratamentos com o placebo, pode-se interpretar que a pilocarpina sistêmica apresenta melhor performance. O estudo mostrou-se homogêneo com 2% de heterogeneidade.

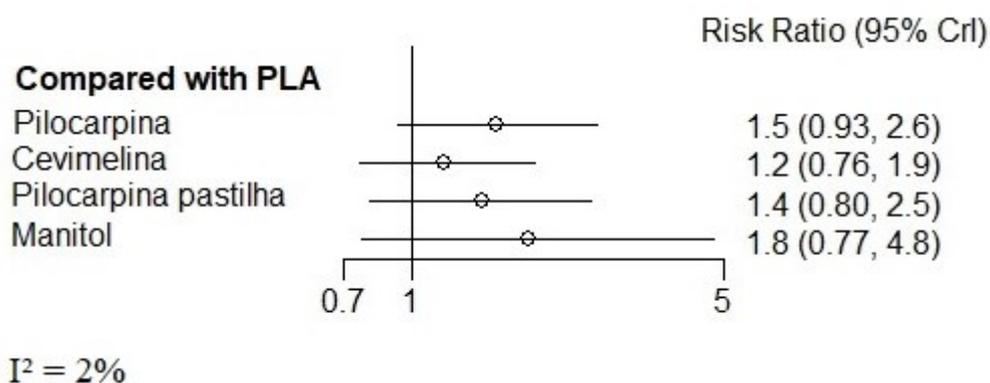


Figura 6: *Forest Plot* do desfecho primário (NMA)

Na avaliação de convergência, o *software* R fez 40.000 simulações para 4 cadeias e a ferramenta de diagnóstico de Brooks-Gelman-Rubin revelou que houve convergência do modelo, pois não ocorreram problemas com as distribuições trabalhadas. O manitol apresentou o melhor resultado em relação aos outros tratamentos dentro das 40.000

simulações. O manitol foi classificado em primeiro lugar, seguido da pilocarpina sistêmica, pilocarpina pastilha, cevimelina e placebo (Tabela 2).

	1°	2°	3°	4°	5°
Placebo	0.00026250	0.00591875	0.05193125	0.2614250	0.68046250
Pilocarpina	0.24586250	0.38661250	0.25253750	0.0853750	0.02961250
Cevimelina	0.03364375	0.11516875	0.26640625	0.4415625	0.14321875
Pilocarpina pastilha	0.18261250	0.30133750	0.30070625	0.1387000	0.07664375
Manitol	0.53761875	0.19096250	0.12841875	0.0729375	0.07006250

Tabela 2: Rankograma com os valores SUCRA.

5.6 Meta-análise padrão

A metanálise de pares de dois ensaios clínicos (JOHNSON et al., 1993; LEVEQUE et al., 1993) mostrou que um comprimido de pilocarpina pode aumentar a salivação quando comparado com o placebo (RR 1.39; IC de 95% 1.06, 1.81) (Figura 7).

A cevimelina vs placebo foi avaliada por dois ensaios clínicos randomizados (CHAMBERS et al., 2007) sem heterogeneidade ($I^2 = 0\%$). Um pequeno aumento da salivação foi demonstrado em participantes que usaram cevimelina por 12 meses comparado ao placebo (MD 0,04; IC de 95% 0,02-0,06) (Figura 8).



Figura 7: *Forest Plot* do desfecho secundário RR

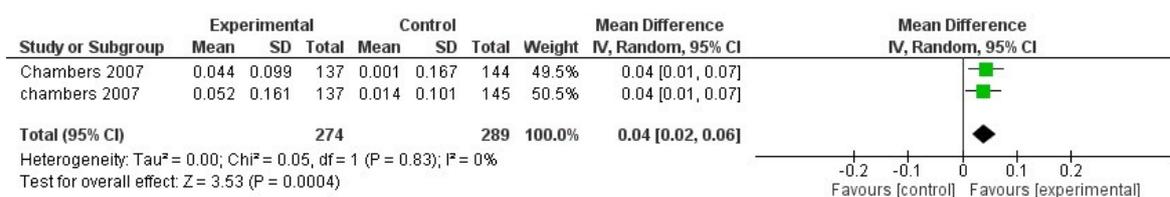


Figura 8: *Forest Plot* do desfecho secundário MD

5.7 Certeza da evidência

Na avaliação do conjunto de evidência incluímos os dois estudos de pilocarpina *versus* placebo (JOHNSON et al., 1993; LEVEQUE et al., 1993) com desfecho binário e dois estudos de cevimelina *versus* placebo (CHAMBERS et al., 2007) com desfecho contínuo. Classificamos estes estudos com baixo risco de viés. Os resultados foram consistentes entre os estudos e não apresentaram evidências indiretas. No geral, classificamos qualidade da evidência como alta (quadros 3 e 4).

Pilocarpina sistêmica comparado a placebo para aumento do fluxo salivar

Desfecho: categórico

Autores: Johnson et al., 1993; Leveque et al., 1993

Intervenção: Pilocarpina sistêmica

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Pilocarpina sistêmica				
Aumento do fluxo salivar seguimento: média 12 semanas	492 por 1.000	684 por 1.000 (522 para 891)	RR 1.39 (1.06 para 1.81)	261 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	O aumento da salivação após 60 min provavelmente está associado ao uso do comprimido de pilocarpina e não ao placebo.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Quadro 3: Qualidade da evidência do desfecho secundário categórico.

Cevimelina comparado a placebo para aumento do fluxo salivar

Desfecho: contínuo

Autores: Chambers et al., 2007 (Estudo 003 e 004)

Intervenção: Cevimelina

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Cevimelina				
Aumento do fluxo salivar seguimento: média 12 semanas		MD 0.04 (0.02 para 0.06)	-	563 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Pequeno aumento da taxa de fluxo salivar nos participantes usando cevimelina por 12 semanas comparado ao placebo.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Quadro 4: Qualidade da evidência do desfecho secundário contínuo.

6 DISCUSSÃO

A hipossalivação e xerostomia induzidas por radiação após câncer de cabeça e pescoço ainda resultam em morbidade e deterioração na qualidade de vida dos pacientes comprometidos (LOVELACE et al., 2014; LASTRUCCI et al., 2018; LAN et. al., 2020). Mercadante e colaboradores (2017) conduziram uma metanálise por pares e apresentaram a pilocarpina como primeira linha de tratamento. Embora o estudo dos referidos autores tenha sido metodologicamente bem conduzido, foi limitado por essa abordagem dupla para a metanálise de pares que deixou os leitores sem uma estimativa da eficácia comparativa da

forma de apresentação das substâncias farmacológicas, sendo possível somente com uso da metanálise em rede. Este tipo de metanálise permite sintetizar simultaneamente as comparações de pares com mais de duas intervenções (SALANTI et al., 2012). O uso da metanálise em rede nesse estudo fez-se necessário devido as várias possibilidades de tratamento farmacológico para a tentativa de controle da hipossalivação e xerostomia pós-radioterapia. Deve-se ter em mente que os resultados das metanálises de rede são uma ferramenta de apoio à decisão, e não uma ferramenta de tomada de decisão. Por exemplo, as simulações da NMA possibilitaram estimar um ranqueamento e também um *Forest Plot* onde foi possível realizar a comparação dos tratamentos, respondendo assim nossa questão PICOS (CUMPSTON et al., 2019). O ranqueamento mostra qual tratamento teve o maior número de simulações no qual se mostrou melhor em relação aos outros (HU et al., 2019). Neste estudo o manitol (goma de mascar) apresentou a melhor classificação dentro das simulações. Porém, para saber de fato se um tratamento é melhor do que outro, a comparação deve ser realizada pelo *Forest Plot* (HU et al., 2019). Observamos que o intervalo da pilocarpina sistêmica se encontra 95% do lado direito, favorecendo o tratamento.

A pilocarpina é um agonista muscarínico não específico que ativa o sistema parassimpático para aumentar a produção de secreções das glândulas exócrinas no organismo (LOVELACE et al., 2014). Seu uso demonstrou sucesso no tratamento da xerostomia e hipossalivação em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo com baixo risco de viés (JOHNSON et al., 1993, LEVEQUE et al., 1993). Contraindica-se o seu uso em pessoas com asma, glaucoma, rinites e condições cardiovasculares e pulmonares. Os efeitos adversos são dose dependente e incluem dor de cabeça, náusea, tontura, aumento da transpiração e frequência cardíaca (DIRIX; NUYTS; VAN DEN BOGAERT, 2006). Apesar da análise estatística ter revelado a pilocarpina como primeira linha de tratamento para a xerostomia pós-radioterapia, acreditamos que esta deve ser utilizada após o uso de agentes tópicos. Os tratamentos tópicos são capazes de promover alguma melhora da xerostomia mesmo que por curto prazo, além disso, a incidência de efeitos colaterais é mais baixa e isso pode ser uma grande vantagem (FURNESS, Susan et al., 2011a). Um estudo utilizou a pilocarpina na forma tópica (pastilha) e demonstrou que ela é capaz de aliviar a xerostomia com efeitos colaterais minimizados (TAWEECHAISUPAPONG et al., 2006).

A literatura expõe a necessidade de haver alguma função residual da glândula salivar para o uso dos agentes parassimpaticomiméticos (JOHNSON et al., 1993; JENSEN et al.,

2019). Em muitos casos pós-radioterapia o paciente não possui mais a função glandular, nessa situação ele pode melhor se beneficiar de tratamentos tópicos que vão funcionar como substitutos ou estimulantes salivares. Diversos agentes estão disponíveis na forma de géis, enxaguatórios bucais e sprays contendo mucina, carboximetilcelulose, goma xantana e outros (JELLEMA et al., 2001; MOMM et al., 2005; SHAHDAD et al., 2005; APPERLEY et al., 2017). O alívio em curto prazo pode ser uma limitação desses produtos, mas podem ser a melhor opção para pacientes que não são aptos ou não respondem a outras formas de tratamento. Outras opções de tratamento inclui os não farmacológicos, como laserterapia e acupuntura. Em razão da pouca quantidade de estudos com esses tratamentos, os resultados existentes não apresentam evidências de melhora da xerostomia e hipossalivação (CHO 2008, SIMCOCK 2013, SALEH 2014). Portanto, deve-se realizar mais estudos para que possamos saber se de fato os tratamentos não farmacológicos possuem um impacto positivo na xerostomia e hipossalivação.

Identificamos alguns pontos importantes de limitações ao realizarmos este estudo. O fato de ainda não existir um instrumento *gold standart* para avaliação subjetiva da xerostomia comprometeu a similaridade entre eles, reduzindo, assim, o número de estudos elegíveis para inserir na metanálise. Logo, considerou-se outro aspecto: a inclusão de poucos artigos na análise do fluxo salivar, assim sendo, optamos por realizar uma metanálise por pares para esse desfecho. As consequências da xerostomia e hipossalivação podem prejudicar a qualidade de vida e enfatiza a importância de mais ensaios clínicos randomizados com populações maiores, que apresentem resultados a longo prazo das opções de tratamento. O estudo trouxe informações que podem colaborar com o clínico e os pacientes, pois inseriu os estudos mais recentes e pela metanálise em rede é possível prever qual a eficácia de cada tratamento. Paciente e profissional devem decidir juntos sobre a escolha do tratamento, que deve ser baseada em evidências, mas também levar em conta as preferências do paciente.

7 CONCLUSÃO

Concluimos por meio da comparação entre os tratamentos que a pilocarpina sistêmica apresenta a melhor performance. O paciente pode utilizar diferentes tratamentos com a finalidade de encontrar a melhor apresentação da substância que possibilite lidar com

a hipossalivação e a xerostomia, reduzindo, assim, a taxa de morbidade e promovendo impacto positivo na sua percepção de qualidade de vida.

8. REFERÊNCIAS

ALAMOUDI, N. et al. Microorganism and Lip Mucosa Dryness. v. 28, n. 3, p. 239-248, 2004. <https://doi.org/10.17796/jcpd.28.3.h247745070061550>

AMERI, A. et al. Evaluation of Efficacy of an Herbal Compound on Dry Mouth in Patients With Head and Neck Cancers: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 21, n. 1, p. 30-33, 2016. <https://doi.org/10.1177/2156587215590232>

APPERLEY, O. et al. A clinical trial of a novel emulsion for potential use as a saliva substitute in patients with radiation-induced xerostomia. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 44, n. 11, p. 889-895, 2017. <https://doi.org/10.1111/joor.12545>

BAFETA, A. et al. Reporting of results from network meta-analyses: Methodological systematic review. *BMJ (Online)*, v. 348, n. March, p. 1-9, 2014. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1741>

BIONDI-ZOCCAI, G. et al. Network meta-analysis for evidence synthesis: What is it and why is it posed to dominate cardiovascular decision making? *International Journal of Cardiology*, v. 182, p. 309-314, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.023>

CHAIMANI, A. et al. Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. *PLoS ONE*, v. 8, n. 10, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076654>

CHAMBERS, M. S. et al. Cevimeline for the Treatment of Postirradiation Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 68, n. 4, p. 1102-1109, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.019>

CHARALAMBOUS, M. et al. The effectiveness of honey for the management of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review of clinical trials. *European Journal of Integrative Medicine*, v. 5, n. 3, p. 217-225, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2013.01.003>

CHO, J. H. et al. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 14, n. 5, p. 523-526, 2008. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.0793>

CIPRIANI, A. et al. Research and Reporting Methods Annals of Internal Medicine Conceptual and Technical Challenges in Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, v. 159, n. 8,

p. 130-137, 2013.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008>

COLEVAS, A. D. et al. NCCN guidelines® insights: Head and neck cancers, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 16, n. 5, p. 479-490, 2018.

CUMPSTON, M. et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 10, p. ED000142, 2019.
<https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>

DAVIES, A. N.; SINGER, J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *The Journal of Laryngology & Otology*, v. 108, n. 8, p. 663-665, 1994.
<https://doi.org/10.1017/S0022215100127768>

DAVIES, A. T. J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary-1. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 10, 2015.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003782.pub3>

DAWES, C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *Journal of the American Dental Association*, v. 139, n. 5 SUPPL., p. 18S-24S, 2008.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0351>

DAWES, C. et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology*, v. 60, n. 6, p. 863-874, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>

DIAS, S. et al. comparison meta-analysis ‡. n. September 2009, 2010.

DIRIX, P.; NUYTS, S.; VAN DEN BOGAERT, W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. *Cancer*, v. 107, n. 11, p. 2525-2534, 2006.
<https://doi.org/10.1002/cncr.22302>

EPSTEIN, J. B. et al. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene® toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncology*, v. 35, n. 2, p. 132-137, 1999.
[https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00109-2](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00109-2)

FLINK, H. et al. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, v. 36, n. 6, p. 523-531, 2008.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2008.00432.x>

FRYDRYCH, A. M. et al. An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. *Australian Dental Journal*, v. 47, n. 3, p. 249-253, 2002.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2002.tb00337.x>

FURNESS, S. et al. Interventions for the management of dry mouth : non- pharmacological interventions (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. n. 8, 2013.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub2>

FURNESS, S. et al. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 12, 2011a. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008934.pub2>

HAMLAR, D. D. et al. 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. <https://doi.org/10.1097/00005537-199608000-00011>

HOPCRAFT, M. S.; TAN, C. Xerostomia: an update for clinicians. *Australian dental journal*, v. 55, n. 3, p. 238-244, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x>

HU, D. et al. How to read and interpret the results of a Bayesian network meta-analysis: A short tutorial. *Animal Health Research Reviews*, v. 20, n. 2, p. 106-115, 2019. <https://doi.org/10.1017/S1466252319000343>

JELLEMA, A. P. et al. The efficacy of Xialine® in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: A pilot-study. *Radiotherapy and Oncology*, v. 59, n. 2, p. 157-160, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)00336-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00336-X)

JENSEN, S. B. et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer*, v. 18, n. 8, p. 1039-1060, 2010. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>

JENSEN, S. B. et al. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*, v. 2019, n. 53, p. 95-106, 2019. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016>

KAAE, J. K. et al. A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum. *Radiotherapy and Oncology*, v. 142, p. 72-78, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.013>

KONINGS, A. W. T.; COPPES, R. P.; VISSINK, A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 62, n. 4, p. 1187-1194, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.051>

LEVEQUE, F. G. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, v. 11, n. 6, p. 1124-1131, 1993. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.6.1124>

LI, T. et al. Comparative Effectiveness of First Line Meds in POAG. v. 123, n. 1, p. 129-140, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2015.09.005>

LIN, R.; YIN, G. Bayes factor and posterior probability : Complementary statistical evidence to p -value. *Contemporary Clinical Trials*, v. 44, p. 33-35, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.07.001>

LIU, C.-C. et al. Risk of Xerostomia in Association With the Receipt of Radiation Therapy in Older Patients With Head and Neck Cancer. *American Journal of Therapeutics*, v. 18, n. 3, p. 206-215, 2011.
<https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181c960dc>

LOVELACE, T. L. et al. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: Meta-analysis and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 117, n. 5, p. 595-607, 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.01.229>

MAVRIDIS, D. et al. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evidence-Based Mental Health*, v. 18, n. 2, p. 40-46, 2015.
<https://doi.org/10.1136/eb-2015-102088>

MCMILLAN, A. S. et al. Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. *Oral Oncology*, v. 42, n. 8, p. 842-848, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.12.003>

MERCADANTE, V. et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, v. 66, p. 64-74, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031>

MOMM, F. et al. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy a prospective crossover study. *Strahlentherapie und Onkologie*, v. 181, n. 4, p. 231-236, 2005.
<https://doi.org/10.1007/s00066-005-1333-7>

NEUPANE, B. et al. Network meta-analysis using R: A review of currently available automated packages. *PLoS ONE*, v. 9, n. 12, p. 1-17, 2014.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115065>

NIKOLAKOPOULOU, A. et al. Characteristics of networks of interventions: A description of a database of 186 published networks. *PLoS ONE*, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2014.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086754>

NUCHIT, S. et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, n. 6, p. 2817-2828, 2020.
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05132-1>

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, v. 372, 2021.

PAI, S.; GHEZZI, E. M.; SHIP, J. A. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, v. 91, n. 3, p. 311-316, 2001.
<https://doi.org/10.1067/moe.2001.111551>

PEDERSEN, A. M. et al. RBSC5_Black_135. n. 5, p. 117-129, 2002.

PROCTOR, G. B. The physiology of salivary secretion. *Periodontology* 2000, v. 70, n. 1, p. 11-25, 2016.
<https://doi.org/10.1111/prd.12116>

ROOKS, S. P. B.; ELMAN, A. G. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. v. 7, n. 4, p. 434-455, 1998.
<https://doi.org/10.1080/10618600.1998.10474787>

ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Internal and Emergency Medicine*, v. 12, n. 1, p. 103-111, 2017.
<https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>

SALANTI, G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Research Synthesis Methods*, v. 3, n. 2, p. 80-97, 2012.
<https://doi.org/10.1002/jrsm.1037>

SALEH, J. et al. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: A pilot study. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 32, n. 10, p. 546-552, 2014.
<https://doi.org/10.1089/pho.2014.3741>

SHAHADAD, S. A. et al. A double-blind, crossover study of Biotène Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *European Journal of Cancer Care*, v. 14, n. 4, p. 319-326, 2005.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00587.x>

SHOORIABI, M. et al. The effect of ginger extract on radiotherapy-oriented salivation in patients with xerostomia: A double-blind controlled study. *Der Pharmacia Lettre*, v. 8, n. 15, p. 37-45, 2016.

SIMCOCK, R. et al. Arix: A randomised trial of acupuncture V oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Annals of Oncology*, v. 24, n. 3, p. 776-783, 2013.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds515>

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, v. 366, p. 1-8, 2019.

STURTZ, S.; BENDER, R. Unsolved issues of mixed treatment comparison meta-analysis: network size and inconsistency. n. July, 2012.
<https://doi.org/10.1002/jrsm.1057>

TAWEECHASUPAPONG, S. et al. Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Australian Dental Journal*, v. 51, n. 4, p. 333-337, 2006.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2006.tb00453.x>

VERONIKI, A. A. et al. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. p. 332-345, 2013.

<https://doi.org/10.1093/ije/dys222>

APÊNDICE

EMBASE

1. 'xerostomia'/exp
2. 'radiotherapy'/exp
3. 'hyposalivation'/exp
4. or/1-3
5. 'parasympathomimetics pharmacology'/exp
6. 'pilocarpine'/exp
7. 'cevimeline'/exp
8. 'low level laser therapy'/exp
9. 'electrostimulation'/exp
10. 'acupuncture'/exp
11. 'saliva substitute'/exp
12. 'sialogogue'
13. 'mucin'/exp
14. 'carboxymethylcellulose'/exp
15. 'lozenge'/exp
16. 'mouthwash'/exp
17. 'chewing gum'/exp
18. 'ascorbic acid'/exp
19. 'bioextra'/exp
20. 'biotene'/exp
21. or/5-20
22. 4 and 21
23. 'randomized controlled trial'/exp

PUBMED

1. (xerostomia) AND radiotherapy
2. parasympathomimetics
3. pilocarpine
4. cevimeline
5. OR/1-4
6. mouthwash
7. lozenge
8. chewing gum
9. carboxymethylcellulose
10. mucin
11. sialogogue
12. saliva substitute
13. ascorbic acid
14. bioextra
15. biotene
16. OR/6-14
17. 5 AND 15
18. low level laser therapy

19. electrostimulation
20. acupuncture
21. OR/17-19
22. randomized controlled trial

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Search Strategy

- #1 MeSH descriptor Xerostomia
- #2 MeSH descriptor Radiotherapy
- #3 #1 AND #2
- #4 MeSH descriptor Pilocarpine
- #5 MeSH descriptor Cevimeline
- #6 MeSH descriptor Parasympathomimetics
- #7 MeSH descriptor mouthwash
- #8 MeSH descriptor lozenge
- #9 MeSH descriptor carboxymethylcellulose
- #10 MeSH descriptor mucin
- #11 MeSH descriptor sialogogue
- #12 MeSH descriptor saliva substitute
- #13 MeSH descriptor ascorbic acid
- #14 MeSH descriptor bioxtra
- #15 MeSH descriptor biotene
- #16 MeSH descriptor low level laser therapy
- #17 MeSH descriptor electrostimulation
- #18 MeSH descriptor acupuncture
- #19 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)
- #20 (#3 AND #19)

CINAHL (EBSCO) (29/02/2020)

- S1 MH Xerostomia
- S2 xerostomia
- S3 radiotherapy
- S4 S1 or S2 and S3
- S5 MH Parasympathomimetics
- S6 MH Pilocarpine
- S7 MH Cevimeline
- S8 MH Mouthwashes
- S9 lozenge* or "chewing gum"
- S10 Carboxymethylcellulose
- S11 "mucin"
- S12 sialogogues
- S13 "saliva substitute**"
- S14 "ascorbic acid tablet**"
- S15 bioxtra* or "biotene"
- S16 MH Acupuncture
- S17 acupuncture
- S18 MH Electric stimulation
- S19 low level laser therapy
- S20 S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or S13 or S14 or S15 or S16 or S17 or S18 or S19
- S21 S4 and S20
- S21 TI (Clinical AND Trial) or AB (Clinical AND Trial) or SU (clinical AND Trial)

Elsevier Scopus

(TITLE-ABS-KEY (xerostomia) AND TITLE-ABS-KEY (radiotherapy) AND (parasympathomimetics) OR (pilocarpine) OR (cevimeline) OR (mouthwashes) (lozenge) OR (chewing AND gum) OR (carboxymethylcellulose) OR (mucin) OR (sialogogues) OR (saliva AND substitute) OR (ascorbic AND acid) OR (acupuncture) OR (bioextra) OR (biotene) OR (electric AND stimulation) OR (low AND level AND laser AND therapy))