

SALIVA ARTIFICIAL: UM ESTUDO DA LITERATURA SOBRE USO EM PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA

ARTIFICIAL SALIVA: A STUDY OF THE LITERATURE ON USE IN PATIENTS SUBMITTED TO RADIOTHERAPY

JOMÁRIO BATISTA DE SOUSA¹, IAKY TALLYSON ARAÚJO NÓGIMO², ADRÍCIA KELLY MARQUES BENTO³, GABRIELA SOARES SANTANA⁴, MARIA MAYARA NASCIMENTO BESERRA⁵, ZILA DANIERE DUTRA DOS SANTOS⁶, COSMO HELDER FERREIRA DA SILVA^{7*}, SOFIA VASCONCELOS CARNEIRO⁸, LUIZ FILIPE BARBOSA MARTINS⁹, ITALO SARTO CARVALHO RODRIGUES¹⁰

1. Cirurgião-dentista graduado pelo Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 2. Acadêmico do Curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 3. Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 4. Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 5. Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 6. Residente em Saúde da Família e Comunidade pela Residência Integrada em Saúde da Escola de Saúde Pública do Ceará (RIS-ESP/CE); 7. Professor Mestre, Disciplina Saúde Bucal Coletiva do curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 8. Professora Mestre, Disciplina Odontopediatria do curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 9. Professor Doutor, Disciplina Odontopediatria do curso de Odontologia do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA); 10. Professor Doutor, Disciplina Clínica Odontológica do curso de Odontologia do Centro Universitário Fаметro (UNIFAMETRO);

* Rua Cosmo Santos, 01, Centro, Itapiúna, Ceará, Brasil. CEP: 62740-000. helderferreira_18@yahoo.com.br

Recebido em 16/04/2019. Aceito para publicação em 27/05/2019

RESUMO

A radioterapia possui uma aplicabilidade clínica relevante, entretanto, a região em que a lesão neoplásica se instala, localiza-se nas proximidades de estruturas nobres e que desempenham importante papel na homeostase oral, como mucosa oral, músculos, osso e as glândulas responsáveis pela produção de saliva. O objetivo deste trabalho foi relatar os benefícios do uso da saliva artificial em pacientes que estão sendo submetidos ao tratamento de radioterapia em região de cabeça e pescoço. Trata-se de uma revisão de literatura a partir de uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed e Lilacs pelos descritores em saúde nos idiomas português e inglês no período de 2009 a 2018. Quadros de hipossalivação, alteração da viscosidade da salivar e a sensação de boca seca podem acometer esses pacientes, caracterizando a xerostomia. Com base no levantamento, considera-se que, a saliva artificial como maneira de intervenção, irá devolver ao paciente melhoras na mastigação e deglutição de alimentos, reestabelecer o equilíbrio da cavidade oral na prevenção de cáries, lesões e infecções oportunistas pelo desequilíbrio causado pela hipossalivação do indivíduo acometido por essa complicação.

PALAVRAS-CHAVE: Xerostomia, radioterapia, saliva artificial.

ABSTRACT

Radiotherapy has a relevant clinical applicability; however, the region in which the neoplastic lesion is located is located in the vicinity of noble structures and plays an important role in oral homeostasis, such as oral mucosa, muscles, bone and the glands responsible for production of saliva. The objective of this study was to report the benefits of the use of artificial saliva in patients undergoing radiotherapy treatment in the head and neck region. This is a literature review from an

electronic search in PubMed and Lilacs databases for health descriptors in the Portuguese and English languages from 2009 to 2018. Hyposalivation tables, alteration of salivary viscosity and sensation of dry mouth can affect these patients, characterizing xerostomia. Based on the survey, it is considered that artificial saliva as a means of intervention will restore to the patient improvements in the chewing and swallowing of food, reestablishing the balance of the oral cavity in the prevention of caries, lesions and opportunistic infections due to imbalance caused by hyposalivation of the individual affected by this complication.

KEYWORDS: Xerostomia, radiotherapy, artificial saliva.

1. INTRODUÇÃO

Neville *et al.* (2009)¹ relata que o câncer relacionado a cavidade oral têm números expressivos, por tratar-se da décima segunda neoplasia maligna mais comum, principalmente na Austrália, França, Brasil e África do Sul. Destacamos no Brasil a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA)², que para o ano de 2016, relatou que o número de novos casos chegaria a 15.490 casos.

As formas de tratamento em pacientes oncológicos podem ser através de remoção cirúrgica, onde está é feita obedecendo uma margem de segurança na remoção do tumor, além do uso da radioterapia no estadiamento inicial, onde para se obter um bom prognóstico do tratamento, leva-se em consideração também a extensão tumoral, metástase a distância e agressividade biológica do tumor. Os métodos de tratamento podem ser realizados de forma associada ao tratar-se de indivíduos com apresentação clínica mais avançada, onde fatores como localização e extensão

tumoral, metástase e fatores anatômicos da região, influenciam diretamente na sobrevida e sequelas da intervenção terapêutica^{3,4}.

A radioterapia possui uma aplicabilidade clínica relevante pois, a constante mutação das células cancerígenas, as deixam mais radio sensíveis devido ao intenso processo de mitose, apesar desse método favorecer a preservação de estruturas teciduais. Entretanto, a região em que a lesão neoplásica se instala, localiza-se nas proximidades de estruturas nobres e que desempenham um importante papel na homeostase oral, como região de mucosa oral, músculos, osso e as glândulas responsáveis pela produção de saliva, sendo essas estruturas afetadas pelos efeitos colaterais da terapia. O método de quimioterapia pode atuar de forma auxiliar em casos avançados, porém apresenta efeitos adversos na cavidade oral, tornando-a ainda mais susceptível a quadros de inflamatórios e de infecção^{5,6}.

O Cirurgião-Dentista (CD) possui papel fundamental no acompanhamento a pacientes que estão sobre tratamento oncológico de cabeça e pescoço, realizando uma intervenção prévia, visando eliminar riscos de alterações oportunistas ao quadro clínico realizando toda a adequação da cavidade bucal e melhoria da saúde oral do paciente que iniciará a terapia oncológica⁷.

Durante o tratamento, o CD deve manter-se atento as alterações que possam surgir oriundas dos efeitos adversos rádio ou quimioterápicos, que podem comprometer a homeostasia da cavidade oral, gerando alteração das funções celulares e órgãos que contribuem na funcionalidade da região afetada⁸.

Quadros de hipossalivação, alteração da viscosidade da salivar e a sensação de boca seca, caracterizam a xerostomia. Tal fato, irá acarretar em complicações na cavidade bucal do paciente, visto que, a saliva desempenha um papel primordial na manutenção da microbiota oral onde, a ausência ou diminuição desta, aumenta os riscos de alguns afecções e complicações que comprometem toda a estrutura sadia, como lesões de cárie (LC), alterações periodontais, perda de sensibilidade e gustação e ainda criar um ambiente propício para o desenvolvimento de infecções oportunistas^{5,9}.

Inicialmente, como modalidade de tratamento, deve-se fazer a estimulação de produção do fluxo salivar, por meio de gomas de mascar sem açúcar, consumo de alguns alimentos e frutas secas e o consumo de pastilhas, porém, toda e qualquer medida dessa terapêutica, deve ser estimulada junto a uma atenção maior a cavidade bucal, onde sempre deve ser avaliado e monitorado a eficácia da mesma, visto que existe a probabilidade maior de alguns afecções na cavidade oral, pelo quadro de diminuição do fluxo salivar, advindo do comprometimento devido a radioterapia¹⁰.

O uso de fluídos e soluções de saliva artificial, possuem a proposta de devolver ao paciente qualidade de vida através da diminuição dos efeitos da

xerostomia, onde, a partir da incorporação de agentes que mantêm o equilíbrio da microbiota oral, o produto de forma sintética, irá diminuir os riscos e exposição desse paciente a desenvolver condições orais como LC, alterações periodontais e infecções oportunistas, sempre levando-se em consideração o monitoramento do CD durante todo o processo de uso e tratamento¹¹.

Partindo desses princípios, onde o paciente submetido a tratamento radioterápico encontra-se exposto ao desenvolvimento de xerostomia como consequência colateral ao tratamento oncológico, é necessário e de relevância, a discussão de métodos de tratamento visando a diminuição de sequelas e comprometimento da saúde oral. Frente a isto, o objetivo desde estudo foi relatar os benefícios do uso da saliva artificial em pacientes que estão sendo submetidos ao tratamento de radioterapia em região de cabeça e pescoço.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura que se, constituiu através uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed e Lilacs usando como recorte temporal os últimos 10 anos, sendo assim artigos publicados no período de 2009 a 2019, nos idiomas português e inglês, que apresentavam texto completo. As palavras-chave utilizadas na busca foram: em português “Radioterapia”, “Xerostomia” e “Saliva Artificial” e em inglês “Radiotherapy”, “Xerostomia” e “Saliva Artificial”.

Foram consultados 53 trabalhos, e para o correto delineamento, foram estabelecidos critérios inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem sobre o assunto através de revisões sistemáticas, de literatura, relatos de caso, pesquisas clínicas e laboratoriais, que estivessem relacionadas a humanos, do sexo masculino e feminino e idosos. Já nos critérios de exclusão, estão artigos fora do período delimitado pela pesquisa e o conteúdo específico abordado por esses, trabalhos incompletos e teses de mestrado, doutorado e que não estivessem disponíveis nas bases de dados, totalizando 10 artigos que serviram para o embasamento dessa revisão de literatura.

3. DESENVOLVIMENTO

Revisão de literatura

O desenvolvimento de neoplasias está relacionado com uma série de fatores, intrínsecos e extrínsecos, que tanto predispoem como potencializam as alterações genéticas que se acumulam ao longo do tempo e culminam com uma proliferação celular descontrolada pelo organismo. O consumo prolongado e rotineiro do álcool, aumentar a permeabilidade da mucosa, devido aos agentes genotóxicos presentes neste, facilitando a entrada de carcinógenos na mucosa oral, principalmente em estruturas não queratinizadas como bordo lateral de língua e mucosa jugal¹².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o tabaco uma das principais causas de morte no mundo,

chegando até causar mais óbitos que algumas outras doenças como malária, AIDS e tuberculose, o que se torna ainda mais preocupante é por tratar-se de algo livremente comercializado onde existe cerca de dois bilhões de pessoas que são tabagistas¹³.

É estimado que o uso de cigarros industrializados potencializa em até seis vezes o surgimento de câncer de boca em relação à população não tabagista, e quando existe a associação entre tabagismo e alcoolismo, este risco estimado torna-se até cem vezes maior⁵.

As substâncias químicas presentes no tabaco penetram nas células da mucosa oral e causam danos oxidativos ao DNA, levando a mutações importantes que não são corrigidas pelo organismo. Estes eventos representam um dos primeiros passos da carcinogênese, responsável pelas instabilidades genéticas que se propagarão¹⁴.

A saliva é uma solução líquida com um certo grau de viscosidade, onde, através dos ductos salivares ligados as glândulas, são secretados diretamente na cavidade oral. Em sua composição existe água, eletrólitos como sódio, potássio, cloro, flúor, bicarbonato e fosfato, proteínas, enzimas produtos nitrogenados, lípidos, componentes antimicrobianos, onde a ação conjunta desses componentes, contribuem para total homeostase da cavidade oral¹⁵.

O sistema tampão oferecido pelo fluído salivar, ocorre na tentativa de manutenção do pH do meio, através da proteção da cavidade oral a ingestão de substâncias ácidas, para que não ocorra danos a mucosa orofaríngea e esofágica, sendo esta função realizada pela ação da amilase. Com relação ao tecido dentário, a saliva irá proteger esses através da ação de bicarbonato e ureia na função tampão¹⁵.

A saliva apresenta em sua composição, agentes que estão diretamente relacionados a resposta imune como as imunoglobulinas (Ig). A IgA é um tipo de anticorpo presente no fluído salivar, estando diretamente relacionada ao combate de infecções virais e bacterianas, ou mesmo a agregação e fixação de microorganismos de carga patogênica na mucosa oral, em quadros de câncer, este pode apresentar-se elevado¹⁶.

Para se estabelecer o prognóstico do paciente alguns fatores são criteriosamente analisados, o estadiamento do tumor, idade e gênero do paciente, se faz o uso de alguma substância que possui um fator predisponente ao surgimento da doença (álcool e/ou tabaco), a extensão tumoral, metástase a distância e agressividade biológica do tumor³.

Com relação as modalidades de tratamento, essas podem ser realizadas em associação, desde a remoção cirúrgica com intervenção por rádio e quimioterapia, em casos relacionados ao câncer de cabeça e pescoço, a terapia através de radiação ionizante é uma das formas mais utilizadas, porém, o fato da não seletividade pode gerar alguns efeitos adversos⁶.

As alterações mais comuns são as mucosites, dermatite, trismo por radiação, onde este gera uma

fibrose na musculatura responsável pela mastigação, e a xerostomia. Essas complicações interferem diretamente na qualidade de vida do paciente, dificultando em atividades necessárias como a alimentação, o uso de prótese e deixando-o mais susceptível a danos na cavidade oral¹⁷.

A xerostomia, é caracteriza como a sensação de boca seca devido a diminuição do fluxo salivar ou alteração da qualidade da saliva, levando a uma alteração na qualidade de vida do paciente, por envolver fatores não somente biológicos, mas podendo causar alterações psicossociais¹⁸.

O diagnóstico dessa condição ocorre por meio de uma avaliação criteriosa no intuito de desmistificar a origem da complicação por meio de uma análise da história médica e odontológica do paciente. Além da história do paciente, exames como sialografia, que usa a técnica de imagem com injeção de material com um grau de radiopacidade, através do exame de imagem, é possível observar anatomia e obstruções nos ductos salivares. Outra forma se dá através da sialoquímica, que analisa os componentes salivares, desde suas moléculas até o pH da substância¹⁹.

Frente a importância do fluxo salivar e suas alterações com relação as complicações na radioterapia, a saliva artificial visa contribuir com o nos aspectos fisiológicos, na função, lubrificação e nas questões imunobioquímicas²⁰.

A saliva artificial encontra-se disponível em formas de géis de saliva, spray e líquida, sendo estas prescritas e orientadas a serem utilizadas de forma associada as demais abordagens terapêuticas no tratamento de câncer oral, objetivando assim a melhora da qualidade de vida do paciente²¹.

Além do uso desta, inicialmente faz-se a indicação do consumo de balas sem teor de açúcar, visando o estímulo da produção salivar natural seguida do uso de forma artificial da solução. Essa intervenção visa a proteção as agressões sofridas nas ações mecânicas, evitar infecções oportunistas oriundas da diminuição do fluxo, possuindo assim uma ação microbiana e promovendo uma hidratação dos tecidos orais²².

Hahnel *et al.* (2009)²³, realizou um levantamento bibliográfico a fim de analisar os estudos clínicos com pacientes que, como consequência ao tratamento de radioterapia, adquiriram a condição de xerostomia e passaram a fazer uso da saliva artificial. Totalizando ao final de sua pesquisa cinquenta e dois estudos, o autor concluiu que, a formulação e administração do produto, pode interferir diretamente em questões como a lubrificação e propriedades de umedecimento, efeitos antimicrobianos e no processo de remineralização de esmalte e dentina e que o tratamento sofre influência nos quesitos de aceitação clínica por parte do paciente e condições particularizadas, como a própria formação de placa e microflora oral do indivíduo.

Já Vissink *et al.* (2010)²⁴ relata que, o paciente deve usar dos substitutos salivares de acordo com o grau de sua hipossalivação, além e não somente uma única formulação. O estudo relata que, o diferencial

encontra-se na composição onde, a substância ideal, deve conter carboximetilcelulose, mucinas ou goma de xantana, levando-se em consideração que, portadores de hipossalivação severa, devem usar substitutivos em forma de gel durante a noite e durante o dia, a formulação deverá garantir uma viscoelasticidade semelhante a saliva fisiológica. Em pacientes em grau moderado, caso a estimulação do fluxo salivar por meios convencionais farmacológicos, gustativos ou táteis não obtiverem sucesso, a saliva artificial de escolha, deve apresentar uma menor viscosidade. Com relação a pacientes tidos como grau leve, o uso dessa terapêutica não tem influência no quadro, sendo a base de tratamento a estimulação de forma convencional.

Centurion *et al.* (2012)²⁵ em um estudo de caso clínico relatou que ações terapêuticas aplicadas de forma conjunta, podem otimizar o papel do agente artificial. O autor fez de gel a base de carboximetilcelulose como agente de lubrificação e reposição de saliva, associado instruções e avaliações de higiene oral, orientação nutricional, radioterapia pelo método IMRT e laser terapêutico. Com isso, uma resposta de melhora da sintomatologia do quadro de xerostomia, ocorreu em uma semana, onde, na maioria dos casos, o paciente relata melhora em dois meses de uso da substância.

Ota *et al.* (2012)²⁶ realizou uma pesquisa inicialmente *in vitro*, aplicando um substitutivo de saliva na formulação spray de micro-gel, avaliando a resistência de células do epitélio oral coletadas de pacientes em sob tratamento oncológico na cavidade oral, usando um teste a seco, onde cinquenta por cento dessas tiveram uma taxa de sobrevivência. Partindo dessas evidências, ao testar nos pacientes, estes relataram melhora na sensação de boca seca e da diminuição salivar, concluindo assim que o uso de sprays age na melhora dos sintomas de xerostomia pela intervenção terapêutica.

Singh *et al.* (2012)²⁷ em um estudo de caso onde, o paciente passava por tratamento de radioterapia devido a câncer de cabeça e pescoço, fazia uso de prótese total. Na tentativa de prevenir lesões em consequência ao tratamento e a condição de xerostomia, foi confeccionado uma prótese com um dispositivo de reservatório palatino para saliva artificial. Na conclusão do relato, o paciente apresentou melhoras significativas com relação a manutenção dos tecidos orais em contato com a peça protética e sintomatologia decorrente do efeito adverso a terapia por radiação.

Porter *et al.* (2012)²⁸, relata que, outras medidas de tratamento possuem uma relevância maior na prevenção de xerostomia induzida por radioterapia. O estudo revela que o uso da terapia por radiação modificada, pode até evitar que o paciente chegue ao estágio de desenvolver xerostomia e cita que a terapia por neooestimulação, também pode ser uma medida adotada frente ao quadro de diminuição salivar. Os autores ainda discorrem acerca do conhecimento dos profissionais, onde estes devem optar por medidas preventivas as complicações, indo do diagnóstico

precoce, até a escolha adequada que minimize os efeitos colaterais da terapia.

Cheung, Peck e Dreyer (2013)²⁹ seguem na mesma linha de raciocínio, onde relatam as complicações oriundas da xerostomia por radioterapia convencional, através de um estudo de caso. Os autores citam cárie por desregulação da microflora oral e componentes salivares que atuam na remineralização dentária, alterações gustativas e susceptibilidade a traumas e infecções oportunistas.

Radvanskt *et al.* (2013)³⁰ discorre acerca da gravidade das complicações por radioterapia, e que estas podem relacionar-se quando ao tipo de terapia, a quantidade de radiação e as características do tecido que envolve a região. Quanto ao fato da xerostomia, o autor relata que, a opção do uso de géis orais como substitutos salivares, acarreta benefícios de melhora que vão diretamente intervir em causas de morbidade acarretadas pela complicação.

Riley *et al.* (2017)³¹, cita a terapia farmacológica como uma saída terapêutica eficiente ao tratamento de xerostomia por radiação. Entretanto, o medicamento em questão avaliado em seu levantamento, a amifostina, possui um auto custo e causa efeitos colaterais ao paciente, onde leva-se ao questionamento quanto a sua prescrição como intervenção de escolha, visto que, os sintomas característicos da afecção, possuem uma duração média de doze meses pós radioterapia.

Apperley *et al.* (2017)³², desenvolveu uma solução oleosa para tratamento de xerostomia fazendo um comparativo com as formulações de saliva artificial já comercializadas. Em seus resultados, estatisticamente não houve significância terapêutica com relação ao quadro dos pacientes a curto e longo prazo quando comparados com os géis e sprays. Dentre os pontos analisados, os desempenhos das soluções foram testados por meio de mastigação e deglutição de alimentos sólidos e a avaliação da aceitabilidade dos pacientes a cada produto. Embora a efetividade clínica tenha sido inferior aos substitutos salivares, os pacientes demonstraram ao teste de aceitação, uma resposta positiva na contrapartida da saliva artificial convencional.

4. CONCLUSÃO

De fato, indivíduos que são submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, estão sujeitos a efeitos adversos da modalidade terapêutica. Dentre esses efeitos, a xerostomia interfere diretamente na qualidade de vida do paciente em suas funções fisiológicas e incomodo por parte da sintomatologia relatada. A saliva artificial entra como maneira de intervenção visando devolver ao paciente melhoras na mastigação e deglutição de alimentos, reestabelecer o equilíbrio da cavidade oral na prevenção de cáries, lesões e infecções oportunistas pelo desequilíbrio causado pela hipossalivação do indivíduo acometido por essa complicação.

REFERÊNCIAS

- [1] Neville BW, *et al.* Patologia Oral E Maxilofacial . 2ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009.
- [2] Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de boca. [acesso 20 set. 2018] Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016>
- [3] Rosebush MS, *et al.* Oral cancer: enduring characteristics and emerging trends. The Journal of the Tennessee Dental Association 2011; 91(2):24-30.
- [4] Sahin B, *et al.* Prognostic factors of recurrence and neck metastasis in oral carcinomas. Pak J Med Sci 2016; 32(6):1553-1556.
- [5] Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16(1):306-311.
- [6] Epstein JB, *et al.* Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. A Cancer Journal for Clinicians 2012; 62:400-422.
- [7] Josh V, Scully C. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences Dental Update 2012; 39(6):4423.
- [8] Santos IV, *et al.* O papel do cirurgião-dentista em relação ao câncer de boca. Odontol. Clín. Cient. 2011; 10(3):207-210.
- [9] Curado MP, *et al.* Oral and oropharynx cancer in South America: incidence, mortality trends and gaps in public databases as presented to the Global Oral Cancer Forum. Research Oral Oncol 2016; 1:1-7.
- [10] Maravak-Stpetic M. Xerostomia-Diagnosis and Treatment. Medical Sciences 2012; 38:69-91.
- [11] Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. Australian Dental Journal 2013; 58(1):11-17.
- [12] Sassi LM, *et al.* Carcinoma espinocelular de boca em paciente jovem: relato de caso e avaliação dos fatores de risco. RSBO 2010; 7(1):105-109.
- [13] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação dos tumores malignos. Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
- [14] De Ávila ED, *et al.* Increased of Langerhans Cells in Smokeless Tobacco-Associated Oral Mucosal Lesions. Arch Clin Exp Surg 2012; 2(1):85-93.
- [15] Hernandez-Castañeda AA, *et al.* Chemical salivary composition and its relationship with periodontal disease and dental calculus. Braz J Oral Sci 2012; 2(14):159-165.
- [16] Sing K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. Autoimmunity Reviews 2014; 13(2):163-177.
- [17] Bragante KC, Nascimento DM, Motta NW. Avaliação dos efeitos agudos da radioterapia sobre os movimentos mandibulares de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Rev. bras. Fisioter 2012; 16(2):141-147.
- [18] Hanning SM, *et al.* Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with xerostomia--viscoelastic properties. Int J Pharm 2013; 456(2):560-568.
- [19] Kaluzny J, *et al.* Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment – evidence based up to 2013. Otolaryngologia Polska 2014; 68(1):1-14.
- [20] Kavitha M, Mubeen K, Vijayalakshmi KR. A study on evaluation of efficacy of bethanicol in the management of chemoradiation-induced xerostomia in oral cancer patients. J Oral Maxillofac Pathol 2017; 21(3):459-460.
- [21] Da Silva RGB, *et al.* Avaliação da xerostomia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento radioterápico. Revista Contexto & Saúde 2017; 32(17):14-16.
- [22] Palma LF, *et al.* Impacto flow-level laser therapy on hyposalivation, salivatory pH, and quality of life in head and neck câncer patients post-radiotherapy. Lasers Med Sci 2017; 32(4):827-832.
- [23] Hahnel S, *et al.* Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia: a review. Support Care Cancer 2009; 17(11):1331-1343.
- [24] Vissink A, *et al.* Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(4):983-991.
- [25] Centurion B, *et al.* Avaliação clínica e tratamento das complicações bucais pós quimioterapia e radioterapia. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent 2012; 66(2):136-141.
- [26] Ota Y, *et al.* Evaluation of a moisturising micro-gel spray for prevention of cell dryness in oral mucosal cells: an in vitro study and evaluation in a clinical setting. Eur J Cancer Care (Engl) 2012; 21(6):728-734.
- [27] Singh Y, *et al.* Management of a post-radiotherapy xerostomic patient--a case report. Gerodontology 2012; 29(2):1172-1175.
- [28] Porter S, Scully C. Salivary and taste complications. Dent Update 2012; 39(3):225-227.
- [29] Cheung TY, Peck MT, Dreyer WP. Radiation-induced xerostomia. South African Dental Journal 2013; 68(8):376-380.
- [30] Radvanský L, *et al.* Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. Am J Health Syst Pharm. 2013; 70(12):1025-1032.
- [31] Riley P, *et al.* Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. Cochrane Database Syst Ver 2017; 31(7).
- [32] Apperley O, *et al.* A clinical trial of a novel emulsion for potential use as a saliva substitute in patients with radiation-induced xerostomia. J Oral Rehabil 2017; 44(11):889-895.