



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

HILDEGARDO ANTÔNIO LANDIM SANTANA

**EFEITO DE DUAS FORMULAÇÕES DE PILOCARPINA,
SOLUÇÃO PARA BOCHECHO E SUBLINGUAL, NO
TRATAMENTO DA XEROSTOMIA INDUZIDA POR RADIAÇÃO**

**FORTALEZA
2009**

HILDEGARDO ANTÔNIO LANDIM SANTANA

EFEITO DE DUAS FORMULAÇÕES DE PILOCARPINA, SOLUÇÃO PARA
BOCHECHO E SUBLINGUAL, NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA
INDUZIDA POR RADIAÇÃO

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

Co-orientador: Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamaru

FORTALEZA
2009

S223e Santana, Hildegardo Antônio Landim

Efeito de duas formulações de pilocarpina, solução para bochecho e sublingual, no tratamento da xerostomia induzida por radiação/ Hildegardo Antônio Landim Santana. – Fortaleza, 2009.
78 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Pilocarpina 2. Xerostomia 3. Radioterapia 4. Sialometria 5. Neoplasias de Cabeça e Pescoço 6. Glândulas Salivares 7. Ensaio Clínico I. Moraes Filho, Manoel Odorico de (orient.) II. Título.

CDD 615.1

HILDEGARDO ANTÔNIO LANDIM SANTANA

EFEITO DE DUAS FORMULAÇÕES DE PILOCARPINA, SOLUÇÃO PARA
BOCHECHO E SUBLINGUAL, NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA
INDUZIDA POR RADIAÇÃO

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ____/____/ 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru (Co-Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof.^a Dr.^a Maria Elisabete Amaral de Moraes (Examinadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Aos meus pais, Antônio (*in memorian*) e Orieta, pelo amor, estímulo e dedicação.

À minha esposa Cecília pela compreensão, apoio e suporte constantes.

Às minhas filhas Sabrina e Sofia, fonte de amor, estímulos e ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de luz e inspiração, pelo dom da vida, por sentir sua forte presença trilhando tão sabiamente o meu caminho e pela realização de mais um sonho.

Ao professor Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho, agradeço pelos estímulos inovadores e pela oportunidade dos conhecimentos adquiridos. O convívio, os seus ensinamentos, a sua palavra amiga e sábia, a sua habilidade de resolução foram para mim um dos maiores privilégios e oportunidades que tive na vida. Jamais poderia deixar de registrar a minha admiração e a profunda gratidão pelo modelo ímpar de pessoa humana. Ao professor Odorico agradeço eternamente.

À Dr.^a Maria Elisabete Amaral de Moraes agradeço pela tolerância e pela compreensão do acolhimento dentro da UNIFAC.

Ao Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, meu co-orientador, pela execução da análise estatística dos resultados desta pesquisa.

A todos os docentes que colaboraram na condução do Mestrado em Farmacologia Clínica da UFC.

Aos funcionários da UNIFAC e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, pelo suporte essencial.

À Farmácia Ethicall, que preparou as amostras da pilocarpina com o rigor acadêmico do mascaramento e com todas as características que o protocolo exigia.

Ao Centro Regional integrado de Oncologia (CRIO), e em especial à Dr.^a Eloísa Damasceno, por generosamente ter compreendido a proposta do estudo e da colaboração na seleção dos pacientes.

Ao Dr. Antônio Botelho Barroso, meu amigo e colega de Mestrado e principal incentivador, sendo a base da oportunidade para alcançar este sonho de conclusão do mestrado.

Ao Dr. Régis Santana de Figueirêdo, meu colega de Mestrado e cunhado, grande amigo e colaborador nas idéias e na execução deste trabalho. Agradeço eternamente pela sua colaboração.

Aos voluntários envolvidos na pesquisa, pela compreensão e pela participação espontânea.

Aos meus Colegas de Mestrado, pelo agradável e enriquecedor convívio.

Aos funcionários do CRIO e em especial à Nilza Ângela (atendente de enfermagem) e à Dr.^a Eloísa Damasceno (Assistente Social) pela inestimável ajuda no preenchimento dos formulários e acompanhamento dos pacientes.

À Dr.^a Luciana Gurgel pela ajuda e paciência na seleção e no acompanhamento dos pacientes na reta final dos trabalhos, quando o tempo e a fadiga já tomavam conta de todos.

Ao Prof. Hugo Santana de Figueirêdo Júnior, meu amigo e cunhado, agradeço pelas cobranças e incentivos constantes para que terminasse minha dissertação, e que generosamente ajudou nas correções finais para que este trabalho, enfim pudesse ser concluído.

Por fim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que este sonho se tornasse realidade.

**“É preferível a angústia da busca
que a paz da acomodação.”**

(Marisa B. Toledo)

RESUMO

Efeito de duas Formulações de Pilocarpina, solução para bochecho e sublingual, no tratamento da Xerostomia induzida por radiação.

Hidalgardo Antonio Landim Santana. Orientador: Manoel Odorico de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2009.

Um estudo prospectivo e duplo-cego foi conduzido para verificar os efeitos do uso da pilocarpina no tratamento da xerostomia induzida por radiação em pacientes oncológicos, testando duas via de administração: sublingual e bochechos. Os voluntários foram randomicamente alocados em dois grupos: grupo para uso da solução sublingual e grupo para uso de bochechos. Cada grupo foi subdividido, totalizando quatro amostras de resultados: duas para solução sublingual (placebo e pilocarpina) e duas para bochechos (placebo e pilocarpina). As soluções foram formuladas na mesma concentração de pilocarpina a 4% e administradas na dose total de 15 mg por dia, durante três semanas. A amostra compreendeu quarenta voluntários, de ambos os sexos, que foram submetidos à radiação de cabeça e ou pescoço no serviço do CRIO (Centro Regional Integrado de Oncologia). Assim a distribuição foi de dez pacientes em cada grupo. Não houve restrições quanto à idade nem ao grupo étnico. Uma sialometria antes do estudo foi realizada em cada voluntário, sendo selecionados os pacientes com fluxo salivar menor ou igual a 1 mL/min. Os resultados da sialometria após uso das formulações foram realizados semanalmente e anotados no formulário de relato de caso (CRF). Não houve aumento quantitativo do fluxo salivar e nem diferença estatisticamente significativa entre as formulações testadas. Portanto a solução de pilocarpina a 4%, administrada na forma de bochechos ou pela via sublingual, não aumentou o fluxo salivar nos pacientes com xerostomia induzida por radiação.

Palavras-chave: Pilocarpina. Xerostomia. Radioterapia. Sialometria. Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Glândulas Salivares. Ensaio Clínico.

ABSTRACT

Effect of two formulations of pilocarpine, mouthwashing and sublingual solutions, for the treatment of radiation induced xerostomia. Hidalgo Antonio Landim Santana. Advisor: Manoel Odorico de Moraes. Master's Dissertation. Post-graduate Program in Pharmacology. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2009.

A prospective and double-blind study was conducted to verify the effects of the use of pilocarpine in the treatment of xerostomy induced by irradiation in oncologic patients, testing two administration routes: sublingual and mouthful. The volunteers were randomly allocated in two groups: a group for use of mouthfuls and a group for use of sublingual solutions. Each group was subdivided, totaling four samples of results: two for sublingual solutions (placebo and pilocarpine) and two for mouthfuls (placebo and pilocarpine). The solutions were formulated in the same pilocarpine concentration to 4% and administered in the total dose of 15 mg a day, for three weeks. The total group was formed by forty (40) volunteers, of both sex, treated with head and neck radiation in CRIO (Oncologic Integrated Regional Center). The final distribution was ten (10) patients in each subgroup. There was not restriction to age or ethnic group. The volunteers who had the salivary flow less or equal to 1mL/min were selected to the study. The sialometry was measured weekly and whrote down in an appropriated formulary (CRF). The was not quantitative increase of the salivary flow or significant statistic difference between the two tested solutions. Therefore the pilocarpine solution 4% administrated sublingual or mouthful, did not increase the salivary flow in patients with xerostomy induced by radiation.

Key words: Pilocarpine. Xerostomia. Sialometry. Radiotherapy. Head and Neck Neoplasms. Salivary Glands, Clinical Trial.

LISTA DE FIGURAS

1 -	Fórmula estrutural do cloridrato de pilocarpina.....	16
2 -	<i>Pilocarpus jaborandi</i>	16
3 -	Exemplos de apresentações da pilocarpina no Brasil.....	20
4 -	Medicamento importado e oneroso.....	25
5 -	Materiais utilizados no estudo.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

1 -	Avaliação da função salivar.....	38
2 -	Evolução temporal do fluxo salivar grupo bochecho placebo.....	39
3 -	Evolução temporal do fluxo salivar grupo bochecho pilocarpina.....	39
4 -	Variação do fluxo salivar nos dois grupos placebo e pilocarpina.....	40
5 -	Avaliação do fluxo salivar da solução sublingual placebo.....	43
6 -	Evolução temporal do fluxo salivar conforme a sialometria do grupo tratado com solução sublingual placebo.....	44
7 -	Evolução temporal do fluxo salivar conforme a sialometria do grupo tratado com solução sublingual pilocarpin.....	44
8 -	Variação do fluxo salivar nos grupos tratados com solução sublingual placebo e pilocarpina.....	45
9 -	Avaliação da função salivar conforme sialometria.....	47

LISTA DE TABELAS

1 -	Características dos pacientes estudados.....	36
2 -	Valores da média e desvio da sialometria	37
3 -	Proporção de pacientes com melhora da função salivar.....	41
4 -	Melhora fluxo salivar conforme relato do paciente após tratamento com solução bochecho placebo ou pilocarpina	42
5 -	Valores da média e desvio da sialometria efetuada em 9 sujeitos dos grupos placebo-SL e pilocarpina SL.....	43
6 -	Proporção de pacientes com melhora da função salivar, definida com um aumento maior ou igual a 25% na sialometria.....	46
7 -	Melhora do fluxo salivar conforme o relato do paciente após o tratamento com solução sublingual contendo placebo BC ou pilocarpina (Pilocarpina BC).....	46
8 -	Proporção de pacientes com melhora da função salivar, definida como um aumento maior ou igual a 25% na sialometria	48
9 -	Melhora do fluxo salivar conforme o relato do paciente, após o tratamento com pilocarpina na forma de solução bochecho (Pilocarpina-BC) ou solução sublingual (Pilocarpina-SL).....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS -	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ANOVA -	Análise de Variância
BC -	Bochecho
COMEPE -	Comitê de Ética em Pesquisa
CRF -	Formulário de Relato de Caso
CRIO -	Centro Regional Integrado de Odontologia
FDA -	<i>Food and Drug Administration</i>
FS -	Fluxo Salivar
Gy -	<i>Grays</i>
ICH-GCP -	<i>Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice</i>
Kg -	Quilograma
mg -	Miligrama
mL -	Mililitro
min. -	Minuto
pH -	Potencial de Hidrogênio
SL -	Sublingual
SNA -	Sistema Nervoso Autônomo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Farmacologia da pilocarpina.....	15
1.2 Xerostomia.....	23
1.3 Sialometria.....	26
1.4 Relevância e justificativa.....	27
2 OBJETIVOS	29
2.1 Geral.....	29
2.2 Específicos.....	29
3 MÉTODO	30
3.1 Aspectos éticos.....	30
3.2 Tipo de estudo.....	30
3.3 Local do estudo.....	31
3.4 Preparo das formulações de pilocarpina.....	31
3.5 Participantes do estudo.....	31
3.6 Delineamento do estudo.....	32
3.7 Sialometria.....	32
3.8 Análise estatística.....	35
4 RESULTADOS	36
4.1 Resultados para a solução bochecho.....	37
4.2 Resultados para a solução sublingual.....	42
4.3 Resultados para a solução bochecho <i>versus</i> sublingual.....	47
5 DISCUSSÃO	50
6 CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICES	62
ANEXO	77

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço acarreta em uma série de complicações ao paciente decorrentes dos efeitos indesejáveis da radiação em tecidos moles, ósseos e dentários.

Dentre várias alterações ocasionadas pela radioterapia, a xerostomia é a que proporciona sintomas de ressecamento e desconforto, injúrias nos dentes e mucosas das estruturas bucais. Para o alívio sintomático, há substâncias paliativas com o intuito de substituir ou repor a saliva, minimizando assim o desconforto. Entretanto, tais recursos são efêmeros e insuficientes para a resolução do problema.

A proposta deste trabalho é testar a eficácia e o efeito da pilocarpina administrada por via sublingual e por bochecho, e mostrar que o referido fármaco pode ser utilizado para minimizar a xerostomia provocada por radioterapia. Embora a pilocarpina não faça parte de protocolos terapêuticos e sua aplicação seja desvalorizada pelos serviços e por muitos profissionais, nosso intuito é difundir as informações colhidas para que se tenha a idéia do real benefício deste fármaco nos pacientes que serão ou foram submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço, destacando o benefício da droga e irrelevantes efeitos colaterais proporcionados por ela.

1.1 Farmacologia da pilocarpina

A pilocarpina, um alcalóide colinomimético natural, é uma amina terciária com ação predominantemente muscarínica. Seu nome químico é 2(3H)-Furanona, 3-etildiidro-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)mentil], monoclórato, (3S-cis) (Figura 1).

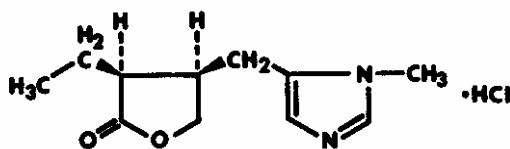


Figura 1 – Fórmula estrutural do cloridrato de pilocarpina.
Fonte: Cloridrato de pilocarpina (2008)

O cloridrato de pilocarpina é um alcalóide derivado da planta *Pilocarpus jaborandi* (Figura 2), encontrada na América do Sul. A capacidade terapêutica da planta é conhecida há séculos pela tribo indígena Tupi, ao Norte do Brasil. Em 1888, um médico britânico relatou caso sobre uma mulher de 65 anos de idade com queixa de xerostomia e xeroftalmia que, provavelmente, possuía síndrome de Sjögren. A mesma foi tratada com tintura de jaborandi via oral e subcutânea apresentando melhora do quadro clínico (VIVINO *et al.*, 1999).



Figura 2 – *Pilocarpus jaborandi*.
Fonte: Pilocarpus jaborandi (2008)

É um agente agonista colinérgico que age nos receptores muscarínicos, e seu uso principal é como hipotensor ocular tópico; sendo aprovado pela *United States Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da xerostomia (PINHEIRO, 1997).

A ação da pilocarpina varia conforme o tipo de tecido em que atua:

a) Músculo liso: Quando aplicada topicamente no olho, a pilocarpina causa constrição pupilar, espasmo de acomodação e elevação transitória da pressão intraocular, seguida de uma redução mais persistente. A íris é afastada do ângulo da câmara anterior e a rede trabecular na base do músculo ciliar se abre, ambos os efeitos facilitam a saída do humor aquoso para o canal de Schlemm, que drena a câmara anterior. A miose dura de várias horas até um dia, porém o efeito sobre a acomodação desaparece em cerca de duas horas. Os alcalóides muscarínicos estimulam os músculos lisos do trato intestinal e, desta forma, aumentam o tono e a motilidade; doses elevadas causam espasmo acentuado e tenesmo. A musculatura brônquica também é estimulada; os pacientes asmáticos sempre respondem à pilocarpina com uma redução da capacidade vital, e em alguns casos é desencadeada uma crise asmática típica. A pilocarpina também aumenta o tono e a motilidade dos ureteres, bexiga, vesícula e ductos biliares (PAPPANO, 2005).

b) Glândulas exócrinas: A pilocarpina (10 a 15 mg por via subcutânea) causa sudorese acentuada nos seres humanos; pode haver secreção de 2 a 3 litros de suor. A salivação também aumenta acentuadamente. A pilocarpina oral parece causar produção mais contínua de saliva. Os efeitos colaterais concomitantes podem incluir soluços, salivação, náusea, vômitos, debilidade e em alguns casos colapso. Esses alcalóides também estimulam as glândulas lacrimais, gástricas, pancreáticas e intestinais, bem como as mucosas do aparelho respiratório (PINHEIRO, 1997).

c) Sistema cardiovascular: A injeção intravenosa de 0,1 mg/kg de pilocarpina produz uma redução breve da pressão sanguínea. Entretanto, se ela for precedida por uma dose adequada de um agente bloqueador nicotínico, a pilocarpina produz elevação acentuada da pressão arterial. As respostas vasopressora e pressórica são evitadas pela atropina; esse último efeito também é suprimido pelos agentes bloqueadores α -adrenérgicos. Essas ações da pilocarpina não estão totalmente esclarecidas, porém podem ser devidas às estimulações dos gânglios autônomos e medula suprarrenal (PAPPANO, 2005).

d) Sistema Nervoso Central: A injeção intravenosa de doses relativamente pequenas da pilocarpina produz um despertar cortical ou resposta de ativação cortical típica nos gatos, semelhante à produzida pela injeção dos agentes anticolinesterásicos ou pela estimulação elétrica da formação reticular do tronco cerebral. A resposta de despertar a todos esses medicamentos é atenuada ou bloqueada pela atropina e agentes semelhantes (BERNARDI *et al.*, 2002).

O cloridrato de pilocarpina é um alcalóide muscarínico com ação semelhante à acetilcolina, diferenciando-se desta por ser mais seletiva para receptores colinérgicos, encontrados na membrana celular das glândulas sudoríparas, coração, músculo brônquico e glândulas salivares. O mecanismo de ação se dá pela ligação reversível da droga aos receptores muscarínicos subtipo 3 (M3). A ação ocorre na divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo, estimulando o aumento da saliva do tipo serosa. O efeito tem início nos primeiros sessenta minutos a partir da ingestão do medicamento, perdurando por até três horas (BAPTISTA NETO, 2003).

Os principais usos terapêuticos da pilocarpina são nas doenças oculares, dentre elas o glaucoma e a esotropia acomodativa, e como sialogogo em casos específicos de xerostomia.

Os usos terapêuticos em oftalmologia são:

a) Glaucoma: É uma doença caracterizada por neuropatia óptica na qual o principal fator de risco para o desenvolvimento é o aumento da pressão intraocular. Há dois tipos de glaucoma adquirido: o primário, que pode ser subdividido nos tipos de ângulo fechado e ângulo aberto; e o secundário, causado por traumatismos, inflamações ou procedimentos cirúrgicos. Os estimulantes muscarínicos podem reduzir a pressão intraocular por facilitar a vazão do humor aquoso e, talvez, por diminuir a sua produção. A pilocarpina é o agente colinomimético convencional para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto. A redução da pressão intraocular ocorre dentro de alguns minutos e persiste por 4 a 8 horas. O glaucoma de ângulo fechado é uma emergência médica que geralmente é tratada de início farmacoterapeuticamente, mas com frequência necessita de cirurgia para a correção permanente. A terapia inicial consiste, frequentemente, do uso

de um agente colinérgico, de inibidores da anidrase carbônica e de agentes hiperosmóticos. Uma vez controlada a pressão e diminuído o risco de perda da visão, pode-se preparar o paciente para a cirurgia corretiva (iridectomia). Nos casos de síndrome de íris em *plateau*, um tipo especial de glaucoma de ângulo fechado, a manutenção da pilocarpina, em baixas concentrações (ex. 1,0%), é o tratamento clínico de escolha. Na terapia do glaucoma, a solução de pilocarpina é usada topicamente, em concentrações que variam de 0,5 a 4,0%, podendo, em raros casos, chegar a 10,0%. É também usado sob a forma de gel a 4,0%. Existem inserções oftálmicas de liberação prolongada, *Ocusert Pilo-20* e *Ocusert Pilo-40*, que liberam, respectivamente, 20 e 40 µg de pilocarpina/h por semana (PAPPANO, 2005).

b) Esotropia acomodativa atípica: Algumas drogas mióticas, dentre elas a pilocarpina e alguns agentes anticolinesterásicos, são usados em casos selecionados de esotropia, com relação a convergência acomodativa sobre acomodação elevada, em que o desvio convergente é maior para perto. Quando se usa pilocarpina, a dose é semelhante àquela utilizada no glaucoma ou mais elevada. Dá-se preferência, nesses casos, a pilocarpina sob a forma de gel (PAPPANO, 2005).

c) Tratamento do olho seco: Pilocarpina oral tem demonstrado aumentar a produção de lágrima em pacientes com síndrome de Sjögren, com aceitável tolerância, embora náusea e sudorese possam estar presentes (PAPPANO, 2005).

d) Miótico: Usa-se pilocarpina no preparo de alguns pacientes a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos como cirurgia refrativa, pois a miose facilita a marcação do centro óptico da córnea. Na ceratoplastia penetrante, a miose diminui a chance de lesão iatrogênica do cristalino. Na iridectomia periférica com laser, o aumento da tensão na parede da íris induzido pela contração do esfíncter pupilar facilita a perfuração do estroma da íris. Em situações em que se deseja uma miose, como por exemplo, para se diminuir a percepção transitória de halos em pacientes submetidos à cirurgia refrativa por fotoablação (PAPPANO, 2005).

e) Auxiliar em diagnóstico: No diagnóstico diferencial de anisocoria em que se suspeita de pupila tônica de Adie, a pilocarpina é empregada na concentração de 0,1%, levando a miose no olho comprometido, sem que se observe alteração no diâmetro pupilar do olho são. Quando se trata de paralisia do III nervo craniano, só se obtém miose em concentrações a partir de 1,0% (PAPPANO, 2005).

A pilocarpina está comercialmente disponível no Brasil nas seguintes apresentações para uso ocular (Figura 3), conforme os nomes abaixo:

- a) Allergan Pilocarpina 1%, 2% e 4% (Allergan);
- b) Isopto Carpine 2% e 4% (Alcon);
- c) Pilocan 2% e 4% (Latinofarma).



Figura 3 – Exemplos de apresentações farmacêuticas no Brasil.
Fonte: Pilocan (2008)

Além do tradicional uso em oftalmologia, a pilocarpina também está indicada em condições caracterizadas por disfunção salivar, tais como:

- a) Hipofunção das glândulas salivares causadas por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço;
- b) No tratamento dos sintomas de boca seca em pacientes com síndrome de Sjögren.

Não obstante o aumento do fluxo salivar ocorre também à alteração na composição da saliva, como os eletrólitos, proteínas, glicoproteínas e água, pela concorrência das células acinares e das demais glândulas. Para que ocorra tal processo é necessário uma cascata de eventos bioquímicos celulares que possibilite a ativação e catalisação de proteínas e enzimas, respectivamente (WYNN, 1996).

Dentre as contraindicações tradicionais da pilocarpina, encontram-se (NUSAIR; RUBINOW, 1999):

- a) Asma brônquica;
- b) História de hipotensão ou hipertensão arterial;
- c) Insuficiência renal, cardíaca ou hepática;
- d) Úlcera péptica;
- e) Epilepsia;
- f) Doença de Parkinson.

Dentre as reações adversas da pilocarpina, encontram-se (NUSAIR; RUBINOW, 1999):

- a) Oculares: Espasmo ciliar, congestão vascular conjuntival, cefaléia temporal ou supraorbitária, lacrimejamento e indução de miopia. Essa última ocorre, especialmente, em indivíduos jovens no início do uso. Em pacientes idosos, com catarata, pode-se observar redução da acuidade visual em ambientes pouco iluminados. São descritos casos de descolamento de retina durante o uso de agentes mióticos. Pode ocorrer opacidade do cristalino com o uso prolongado de pilocarpina.

- b) Sistêmicas: Reações que se seguem após administração tópica são raras e incluem hipertensão, taquicardia, espasmo bronquiolar, edema pulmonar, salivação, sudorese, náusea, vômitos e diarreia.

Os sintomas da superdosagem incluem vômitos, hipertensão arterial, palpitações, sudorese e aumento da secreção salivar. O tratamento é de suporte. Em casos mais graves, usa-se atropina.

Dentre os grupos de risco da pilocarpina, encontram-se (PAPPANO, 2005):

- a) Lactantes: não se sabe se a pilocarpina é excretada no leite. Como muitas drogas o são, deve haver cautela na administração em lactantes;
- b) Crianças: a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas;
- c) Gestantes: a pilocarpina foi associada com redução do peso fetal e aumento da incidência de variações esqueléticas fetais quando administrada em ratas grávidas. Como não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, pilocarpina só deve ser usada na gravidez se os benefícios justificarem os riscos em potencial para o feto;
- d) Idosos: os efeitos colaterais são semelhantes em idosos e jovens.

A pilocarpina deve ser administrada com cuidado em pacientes usando antagonista beta-adrenérgico devido à possibilidade de distúrbios de condução.

Além disso, drogas com efeitos parassimpaticomiméticos administradas concomitantemente com pilocarpina podem resultar em efeitos farmacológicos aditivos. Também, a pilocarpina pode antagonizar os efeitos anticolinérgicos de drogas usadas concomitantemente.

Esses efeitos devem ser considerados quando propriedades anticolinérgicas puderem contribuir para efeitos terapêuticos da medicação concomitante (ex. atropina e ipratrópio inalado).

Quanto a outras interações significantes, não há estudos formais sobre outras interações medicamentosas.

Drogas como a pilocarpina causam sinais previsíveis de excesso muscarínico quando dadas em doses excessivas. Esses efeitos incluem náuseas, vômitos, diarreia, salivação, sudorese, vasodilatação cutânea e constrição brônquica. Todos os efeitos são bloqueados competitivamente pela atropina e seus congêneres.

1.2 Xerostomia

A xerostomia é caracterizada pela diminuição da quantidade de saliva produzida pelas glândulas salivares. É um sintoma muito encontrado em pacientes que se submetem ao tratamento de radioterapia de cabeça e pescoço e que, por muitas vezes, os médicos e os próprios pacientes não dão a devida atenção a esta sintomatologia tão frequente e tão importante. Com o avanço dos métodos de diagnóstico e com a possibilidade do tratamento de lesões malignas através da radioterapia se aumentou muito o número de pacientes que se queixam e que sofrem as consequências da xerostomia (JOHNSON *et al.*, 1993).

Os danos causados às glândulas salivares podem ser reversíveis ou irreversíveis, dependendo da intensidade e duração do tratamento. A saliva tem uma grande importância na manutenção da normalidade da saúde bucal. Com a xerostomia alguns fatores indesejáveis ocorrem como, por exemplo: dificuldade de deglutição, grande desconforto, problemas com a fala, perda gustativa, diminuição do pH, diminuição da capacidade de tamponamento, mudanças na microflora oral, aumentando assim o risco de cárie e doenças periodontais (JOHNSON *et al.*, 1993).

Os valores normais do fluxo salivar estimulado para adultos saudáveis varia de 1 a 3 mL/min. e é definido como $2 \pm 0,8$ mL/min. para

homens e $1,7 \pm 0,7$ mL/min. para mulheres. O fluxo de 0,7 mL/min. é muito baixo. Como não existe um limite exato para hipossalivação, foi considerado que valores menores ou iguais a 0,9 mL/min. como sendo fluxo salivar reduzido. Comenta-se que a xerostomia, além de causar desconforto, alteração no gosto dos alimentos e secura das mucosas, frequentemente interrompe o sono dos pacientes. Estas interrupções durante o sono ocorrem pela sensação de secura bucal e que podem ser aliviadas pela ingestão de água. Para promover conforto e um sono mais tranquilo sugere-se que os pacientes façam uso de umidificadores de ambientes, aumentando assim a umidade do ar e reduzindo a secura das mucosas (FOX, 1997).

A etiologia da xerostomia é classificada em persistente e temporária. As causas da persistente são: radioterapia, síndrome de Sjögren primária e secundária, diabetes mellitus, sarcoidose, amiloidose e ausência ou malformação das glândulas. A xerostomia temporária é causada por: drogas, desidratação, uso excessivo de diurético, trauma, nervosismo ou depressão. Um outro importante fator é que a Síndrome de Sjögren pode estar associada a *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS).

A radioterapia está associada com a xerostomia produzindo uma atrofia da glândula. Quando a glândula parótida não está totalmente envolvida no tratamento com a radiação, até 40% da sua capacidade pode ser recuperada. A isquemia localizada da gengiva produz recessão permanente e deixa o local vulnerável as cáries. A situação é composta por uma mudança da flora cariogênica. Em pacientes que recebem uma combinação de quimioterapia e radioterapia antes do transplante de medula óssea ocorre uma situação diferente. Inicialmente, a quantidade do fluxo de saliva diminui, mas retorna com o tratamento dentro de 1 a 2 anos. Não é observada nenhuma mudança na flora cariogênica. Porém se realizados em pacientes que não cooperam, ocorrerá uma queda do programa de prevenção das cáries neste primeiro e crítico ano e conseqüentemente cáries cervicais irão rapidamente aparecer (SREEBNY; SCHWARTZ, 1997).

O tratamento da xerostomia pode ser dividido em estimulantes salivares e substitutos salivares. Para se utilizar os estimulantes salivares é necessário que exista ainda atividade das glândulas salivares. Para tanto, é de grande importância a determinação do fluxo salivar mediante o uso da sialometria. Goma de mascar sem açúcar, mascada diariamente aumenta o fluxo salivar. Estimulantes salivares químicos não ganharam muita popularidade porque não são muito eficientes e também têm efeitos colaterais (WARDE *et al.*, 2000).

Triagens com o uso de pilocarpina em pacientes com Síndrome de Sjögren aumentaram o fluxo salivar da parótida e submandibular por apenas 1 ou 2 horas após a administração, mas não após 4 horas. Não há nenhuma evidência da tolerabilidade da droga e do efeito do estímulo aos 5 meses. Muitos pacientes são atraídos para o uso da medicina alternativa e tomam esses preparados por longos períodos (WARDE *et al.*, 2000).

A droga mais utilizada no tratamento da xerostomia, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), é o cloridrato de pilocarpina (Salagen®) (figura 4), sendo classificada como agonista colinérgica parassimpaticomimética (WYNN; MEILLER, 2000).



Figura 4 – Medicamento pilocarpina.
Fonte: Pilocarpine Hydrochloride (2008)

1.3 Sialometria

Na literatura científica não existem muitos artigos referentes à técnica de sialometria. Existem, porém algumas técnicas mais conhecidas, entre as quais podemos citar (WOLFF; HERSCOVICI; ROSENBERG, 2002):

- a) *Draining*: na qual se deve posicionar a cabeça para frente e deixar que toda saliva formada escorra em um recipiente;
- b) *Spitting*: na qual se deve cuspir em um recipiente toda a saliva formada;
- c) Sucção: na qual toda a saliva formada no assoalho bucal é retirada por sucção e acumulada em um recipiente;
- d) *Swabbing*: chumaços de algodão, com pesos já estabelecidos, são embebidos na saliva neoformada e pesados posteriormente;
- e) Hálito fresco: mascar sialogogo por cinco minutos, cuspiendo toda saliva produzida em um recipiente mililitrado e após verificar quantidade de saliva, dividir por cinco para obter quantidade de saliva em mL/min.

Embora sejam métodos aceitos internacionalmente são pouco utilizados. As razões que provocam essa relutância na utilização desses métodos provavelmente se referem à perda de tempo e principalmente incômodo que causam ao paciente.

Pode-se medir o fluxo salivar de duas formas: em repouso e sob estímulo. Segundo Jornet e Fenoll (1995), a sialometria em repouso não estimulada pode sofrer variações em seus resultados, pois fatores psicológicos, idade, sexo e número de dentes influenciam diretamente na secreção salivar, tornando-o assim um exame pouco preciso.

Baseado nesse fato, a sialometria estimulada passa ser melhor opção de obter um exame fiel. A escolha do sialogogo mecânico para a presente técnica deve-se ao fato destes serem atóxicos insípidos e inodoros, com ausência de efeitos adversos sendo esterilizáveis e de baixo

custo. O tubo coletor de saliva, por possuir uma escala precisa em mililitros, oferece praticidade e rapidez mediante uma leitura imediata dos resultados, além de um baixo custo.

1.4 Relevância e justificativa

No Brasil, apenas a solução oftálmica de pilocarpina na concentração de 1%, 2% e 4% está comercialmente disponível. Baseado em tais evidências, postula-se:

- a) Perspectiva de oferecer uma opção de tratamento para a xerostomia.
- b) Valorizar e difundir seu uso como sialogogo importante nos protocolos de radioterapia de cabeça e pescoço tendo em vista ser de baixo custo, seguro e apresentar alívio dos sintomas da xerostomia pós-irradiação.

A importância de se criar uma equipe multidisciplinar e a conscientização sobre prevenção e tratamento da xerostomia em pacientes que serão submetidos ao tratamento radioterápico de cabeça e pescoço são fundamentais. O cirurgião dentista tem um importante papel nesta equipe, onde ele vai avaliar, diagnosticar e tratar o paciente antes, durante e após o tratamento.

Os pacientes que se sujeitam ao tratamento de radioterapia na região da cabeça e pescoço são indivíduos debilitados tanto fisicamente quanto psicologicamente. Na maioria das vezes eles estão tão preocupados com a doença que acabam se esquecendo da importância de uma higiene oral adequada. E se essa não for acompanhada e supervisionada rigorosamente por um cirurgião dentista competente ocorrerão grandes prejuízos, agravando ainda mais a saúde desses pacientes.

A xerostomia figura como condição previsível nesses pacientes, sendo importante conhecer um protocolo terapêutico que possa minimizar os sintomas. Neste trabalho, tentou-se avaliar os benefícios da pilocarpina

tanto na forma de bochecho como em solução sublingual, de forma prática eficaz e segura.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a eficácia da solução de pilocarpina a 4% em pacientes com xerostomia induzida por radiação.

2.2 Específicos

- Investigar o efeito da solução para bochecho de pilocarpina a 4% na xerostomia induzida por radiação;
- Investigar o efeito da solução sublingual de pilocarpina a 4% na xerostomia induzida por radiação;
- Comparar a eficácia terapêutica das duas formulações de pilocarpina;
- Investigar a ocorrência de efeitos adversos locais e sistêmicos.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

Depois de elaborado protocolo de pesquisa clínica de acordo com os padrões estabelecidos pelo *Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice* (ICH-GCP, 1996), este foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (COMEPE), sendo aprovado (Anexo) por estar em conformidade com as diretrizes e normas regulamentadas para pesquisa envolvendo seres humanos na Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde e de acordo com a Declaração de Helsinque (1965) e as revisões de Tokyo (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996) e Edimburgo (2000). (BRASIL, 1996, 1997).

Todos os voluntários foram informados previamente acerca das condições, dos objetivos e da importância do estudo, sendo esclarecidos de que eram livres para se retirarem a qualquer momento sem que isso causasse qualquer prejuízo no seu atendimento. Aqueles que concordaram em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Apêndice B).

3.2 Tipo de estudo

Realizaram-se dois estudos randomizados duplo cego, com grupos em paralelo, controlados por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de duas formulações de pilocarpina: solução para bochecho e sublingual.

3.3 Local do estudo

Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), Fortaleza Ceará.

3.4 Preparo das formulações de pilocarpina

Na preparação das amostras das soluções de pilocarpina a 4%, todos os cuidados foram tomados para que todas as soluções apresentassem o mesmo sabor, cor e semelhança de embalagem todos devidamente padronizado pela Ethicall Farmácia. As soluções são composta de água destilada, corante, essência e pilocarpina à 4%. Cada 10ml de solução de bochecho temos 5mg de pilocarpina à 4%. Em cada gota de solução sublingual temos 5mg de pilocarpina a 4%. A solução placebo foi composta de água, essência, corante apresentando a mesma cor e sabor das outras soluções.

3.5 Participantes do estudo

A amostra compreendeu 40 (quarenta) voluntários, de ambos os sexos, que foram submetidos à radiação de cabeça e pescoço. Não houve restrições quanto ao grupo étnico. Os voluntários foram recrutados entre aqueles que se apresentaram no serviço de oncologia do Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), que se enquadravam nos critérios de inclusão.

Na avaliação inicial de cada candidato, foram incluídos a história médica pregressa e o uso de medicações sistêmicas ou tópicas, as quais foram, regularmente, mantidas. Uma sialometria - pré-estudo - foi realizada em cada voluntário. Todos os participantes receberam informações pertinentes ao estudo e por concordarem com os princípios adotados, livremente, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos do estudo os candidatos com doenças encontradas nos critérios de exclusão. Também foram excluídos aqueles que referiam desejo de não mais participar do estudo.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, não

houve restrições de idade nem quanto grupo étnico, portadores de câncer submetidos a irradiação de cabeça e/ou pescoço e com fluxo salivar menor ou igual a 1 mL/min., conforme a sialometria.

Os critérios de exclusão compreenderam: hipertensão arterial descontrolada, infarto agudo do miocárdio prévio, história de insuficiência coronariana, insuficiência renal, insuficiência cardíaca ou hepática, úlcera péptica, epilepsia, doença de Parkinson.

3.6 Delineamento do estudo

O estudo foi delineado de forma a permitir que se obtivesse uma avaliação da eficácia terapêutica e da segurança das duas formulações de pilocarpina, tendo uma preparação de placebo como controle.

O estudo obedeceu a técnica de mascaramento e randomização e foi delineado de forma que os pacientes fossem alocados em quatro grupos de tratamento, quais sejam:

- Grupo Placebo-BC: constituído por pacientes tratados com solução para bochecho contendo placebo;
- Grupo Pilocarpina-BC: composto por pacientes tratados com solução para bochecho contendo pilocarpina;
- Grupo Placebo-SL: formado por pacientes tratados com solução sublingual contendo placebo;
- Grupo Pilocarpina-SL: constituído por pacientes tratados com solução sublingual contendo pilocarpina.

3.7 Sialometria

A sialometria é um método diagnóstico destinado à aferição quantitativa do volume do fluxo salivar em um determinado tempo. Existem

várias técnicas de sialometria. No estudo, inicialmente utilizamos a técnica *swabbing* pela sua ampla aceitação de quantificação de saliva, porém devido a algumas dificuldades na coleta do chumaço de algodão e a repetidas queixas dos pacientes, resolveu-se aplicar uma técnica de sialometria mais simples e de fácil aplicação clínica (CONCEIÇÃO; MAROCCHIO; FAGUNDES, 2006).

Esta técnica, denominada Hálito Fresco, utiliza os seguintes materiais (Figura 5): tubo coletor de saliva mililitrado hálito fresco, sialogogos mecânicos de silicone médico, cronômetro relógio, dimeticona (em gotas) e espátula para incorporar a dimeticona à saliva.



Figura 5 – Materiais utilizados no estudo.

O método compreende as seguintes etapas:

- Pedir que o paciente masque o sialogogo mecânico (silicone) por exatos cinco minutos, não engolindo, e sempre cuspidando a saliva que for acumulando dentro do tubo coletor até completar os cinco minutos;

- Verificar a quantidade de saliva e de espuma em mL (mililitros) produzidas durante este período;
- Para a espuma toda se precipitar e converter-se em saliva pode ser necessário um longo período de espera. Porém, o uso de algumas gotas de dimeticona faz com que este processo converta-se rapidamente, obtendo-se um resultado imediato e preciso da quantidade de saliva produzida. Pingar até cinco gotas de dimeticona mexendo vigorosamente com uma espátula para incorporá-la à saliva. Usar três gotas até 4 mL espuma; quatro gotas até 8 mL de espuma; cinco gotas acima de 8 mL de espuma. Cada gota de dimeticona corresponde a 0,02 mL. Assim a quantidade máxima de cinco gotas corresponderá a apenas 0,1 mL sendo considerada desprezível nos resultados obtidos.
- Dividir o resultado por cinco para obter a quantidade em ml/minuto que foi produzida. A taxa de conversão de espuma em saliva pode variar, podendo não haver nenhum aumento no volume de saliva ou ainda, ter um aumento significativo.

Após seleção e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes recebiam a medicação (bochecho e/ou solução sublingual - 10mL de solução bochecho é igual a 3 gotas de solução sublingual); orientação verbal e por escrito; e agendamento para controle semanal, quando era feito a sialometria.

Os resultados eram anotados no formulário de relato de caso (CRF). As instruções para uso das formulações eram: bochechos com 10mL três vezes ao dia, ou pingar três gotas de solução sublingual também três vezes ao dia, durante três semanas.

O agendamento dos pacientes para acompanhamento e realização da sialometria ocorriam semanalmente onde também era anotado a opinião verbal acerca da evolução(melhora e/ou piora) da sensação de boca seca.

A variação do fluxo salivar (ΔFS) foi calculada para cada tempo (T_i), tomando-se a sialometria verificada em T_0 como valor basal, de acordo com a seguinte expressão:

$$\Delta FS(T_i) = \text{Sialometria } (T_i) - \text{Sialometria } (T_0)$$

Legenda:

T_0 – Tempo Inicial

T_i – Tempo analisado.

3.8 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram inicialmente analisadas pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* para verificar a normalidade da distribuição. Uma vez constatada a normalidade da distribuição, calcularam-se, para a estatística descritiva, a média e o desvio padrão, bem como foram empregados testes paramétricos para a análise dos dados. Comparações entre os grupos Controle e Pilocarpina, seja na forma de solução para bochecho ou sublingual, foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis não-emparelhadas (ARMITAGE; BERRY, 1994).

Para comparar os diversos tempos num mesmo grupo, utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, associada ao Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett para verificar diferenças entre um dado tempo (T_i e T_0), considerado o tempo basal. As variáveis qualitativas, por sua vez, foram analisadas pelo Teste Exato de Fisher. Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor *P* bi-caudal menor que 0,05 (ARMITAGE; BERRY, 1994).

Para a análise dos dados, assim como para a elaboração dos gráficos, utilizou-se o *software* estatístico *GraphPad Prism*[®] versão 5.00 para *Windows*[®] (*GraphPad Software*, San Diego, Califórnia, USA, 2007).

4 RESULTADOS

As características dos participantes em cada grupo, referentes à idade, ao gênero, tipo de doença, tratamento realizado, ao uso de solução bochecho e solução sublingual estão relacionadas na Tabela 1. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Todos com função salivar diminuída, compatível com xerostomia severa, fluxo salivar menor que 1mL/min.

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher e quantitativas pelo teste *t* para variáveis não-emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Placebo e Pilocarpina, tanto na formulação sublingual como na solução para bochecho.

Característica	Placebo-BC	Pilocarpina-BC	Placebo-SL	Pilocarpina-SL
Tamanho da amostra	9	9	8	8
Idade (anos) ¹	56,38 ± 11,67	51,56 ± 8,75	58,50 ± 7,31	61,00 ± 10,31
Gênero ²	M = 9/9 (100%) F = 0/9 (0%)	M = 6/9 (66,67%) F = 3/9 (33,33%)	M = 8/8 (100%) F = 0/8 (0%)	M = 4/8 (50%) F = 4/8 (50%)
Tipo de Neoplasia	4 carcinoma laringe 3 carcinoma faringe 1 carcinoma de língua 1 carcinoma de seio maxilar	5 carcinoma laringe 4 carcinoma de língua	1 carcinoma laringe 3 carcinoma seio maxilar 4 carcinoma faringe	3 carcinoma faringe 4 carcinoma de língua 1 carcinoma de seio maxilar
Tratamento Realizado	Cirurgia Quimioterapia Radioterapia	Cirurgia Quimioterapia Radioterapia	Cirurgia Quimioterapia Radioterapia	Cirurgia Quimioterapia Radioterapia

1. Média ± desvio padrão. Bochecho: P = 0,3471; Sublingual: P = 0,5847 (teste *t* para variáveis não-emparelhadas).

2. M: masculino; F: feminino. Bochecho: P = 0,2059; Sublingual: P = 0,0769 (teste exato de Fisher).

Dos 40 pacientes inicialmente selecionados, 3 desistiram após primeira semana referindo mal estar e fraqueza, 1 teve hipotensão arterial severa referindo ter ido a um hospital de emergência tendo sido orientado suspensão da formulação, e 2 desejaram não mais participar referindo não ter melhorado. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes na análise dessas características entre os grupos bochecho e sublingual, ao nível de significância de 5%, em todos os parâmetros analisados.

4.1 Resultados para a solução bochecho

Os valores médios e o desvio padrão da sialometria obtidos nos dois grupos de bochecho, em cada tempo pré-estabelecido, estão demonstrados na Tabela 2. O Gráfico 1 mostra a comparação da solução bochecho placebo e bochecho pilocarpina, nos tempos T0 (início), T1 (primeira semana), T2 (segunda semana), T3 (terceira semana), respectivamente. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados.

Tabela 2 – Valores da média e desvio da sialometria efetuada em 9 sujeitos dos grupos Placebo-BC e Pilocarpina-BC nos tempos T0 (basal), T1, T2 e T3. Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não-emparelhadas.

Tempo	Placebo-BC		Pilocarpina-BC		Significância (valor P)
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
T0	0,222	0,286	0,536	0,520	0,1330
T1	0,371	0,284	0,540	0,517	0,4034
T2	0,429	0,270	0,718	0,634	0,2266
T3	0,382	0,249	0,942	1,028	0,1319

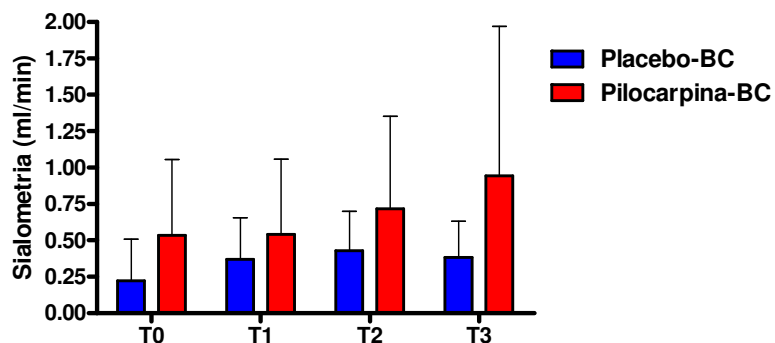


Gráfico 1 – Avaliação da função salivar, conforme a sialometria (em mL/min.), nos pacientes tratados com solução para bochecho contendo placebo (grupo Placebo-BC) ou pilocarpina (grupo Pilocarpina-BC) realizada nos tempos T0 (basal), T1, T2 e T3.

Nota: Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes de cada grupo. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos.

A Tabela 2 e a Gráfico 1 ilustram a avaliação da função salivar, nos grupos tratados com solução para bochecho contendo pilocarpina ou placebo, verificada nos tempos T0, T1, T2 e T3. Observa-se que os valores médios da sialometria referentes ao grupo pilocarpina foram superiores aos do grupo placebo em todos os momentos avaliados. Todavia, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em nenhum dos tempos.

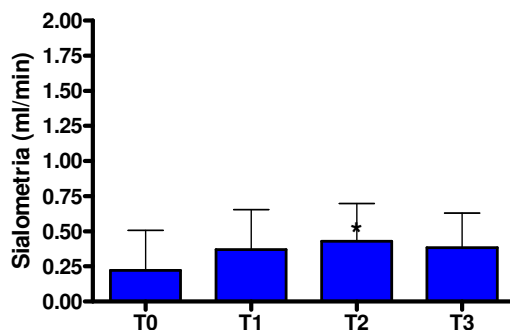


Gráfico 2 – Evolução temporal do fluxo salivar, conforme a sialometria (em ml/min.), no grupo tratado com solução para bochecho contendo placebo (Placebo-BC). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diversos tempos, sendo as diferenças entre um dado tempo (Ti) e T0 (basal) verificadas pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett. ANOVA: $F = 2,6522$; $P = 0,0716$. * $P < 0,05$: $T2 > T0$ (teste de Dunnett).

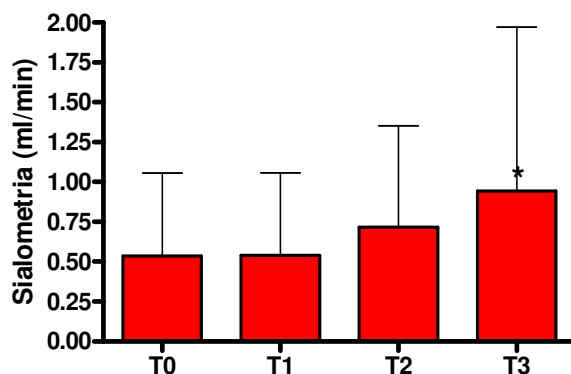


Gráfico 3 – Evolução temporal do fluxo salivar, conforme a sialometria (em ml/min.), no grupo tratado com solução para bochecho contendo pilocarpina (Pilocarpina-BC). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diversos tempos, sendo as diferenças entre um dado tempo (Ti) e T0 (basal) verificadas pelo Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett. ANOVA: $F = 4,4390$; $P = 0,0128$. * $P < 0,05$: $T3 > T0$ (teste de Dunnett).

Os Gráficos 2 e 3 mostram a evolução temporal do fluxo salivar, em (mL/min.), nos grupos tratados com solução para bochecho contendo placebo e pilocarpina, respectivamente. Quando comparado com T0, constatou-se diferença estatisticamente significativa no tempo T2 do grupo Placebo-BC ($P < 0,05$) e no tempo T3 do grupo Pilocarpina-BC ($P < 0,05$). Observou-se ainda uma tendência de aumento temporal dos valores da sialometria no grupo tratado com pilocarpina quando comparado ao grupo tratado com placebo.

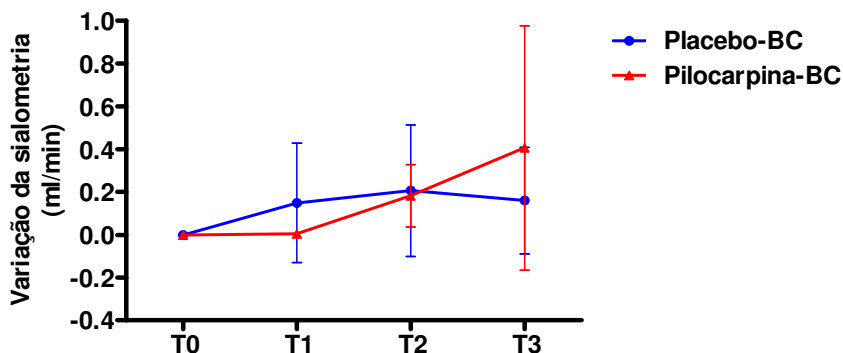


Gráfico 4 – Variação do fluxo salivar (Δ FS) verificada nos grupos tratados com solução para bochecho contendo placebo (Placebo-BC) ou pilocarpina (Pilocarpina-BC). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes de ambos os grupos e analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos avaliados.

O Gráfico 4 mostra a evolução temporal da variação do fluxo salivar verificada nos grupos tratados com solução para bochecho. Analisando as duas curvas, observa-se um padrão temporal ascendente no grupo tratado com pilocarpina e um comportamento estável no grupo tratado com placebo, embora não tenham sido verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos estudados.

A Tabela 3 mostra, para cada tempo, a proporção de pacientes cujo fluxo salivar aumentou em pelo menos 25% em relação ao valor basal (T0). Em T1, tal aumento no fluxo salivar não foi verificado em nenhum paciente do grupo tratado com pilocarpina.

Contrariamente, no grupo tratado com placebo, tal incremento no fluxo salivar foi observado em 55,56% dos pacientes; uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0294$).

Todavia, nos demais tempos, a proporção de pacientes com aumento no fluxo salivar de pelo menos 25% foi igual nos dois grupos.

Tabela 3 – Proporção de pacientes com melhora da função salivar, definida como um aumento maior ou igual a 25% na sialometria em relação ao tempo basal (T0), após o tratamento com solução para bochecho contendo placebo (Placebo-BC) ou pilocarpina (Pilocarpina-BC). Dados analisados pelo teste exato de Fisher, que evidenciou diferença estatisticamente apenas em T1.

Tempos	Placebo-BC	Pilocarpina-BC	Significância (valor P)
T1	5 (55,56%)	0 (0%)	0,0294 (*)
T2	6 (66,67%)	6 (66,67%)	1,0000
T3	6 (66,67%)	6 (66,67%)	1,0000

A Tabela 4 enumera a frequência de melhora do fluxo salivar conforme o relato do próprio paciente. Verificou-se que a proporção dos que relataram melhora do fluxo salivar foi exatamente igual nos dois grupos (88,89%).

Tabela 4 – Melhora do fluxo salivar, conforme o relato do paciente, após o tratamento com solução para bochecho contendo placebo (Placebo-BC) ou pilocarpina (Pilocarpina-BC). Dados analisados pelo teste exato de Fisher, que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à proporção de pacientes que relataram melhora do fluxo salivar ($P = 1,0000$). Ou ainda, que não há evidência de diferença significativa entre os grupos Placebo-BC e Pilocarpina-BC em relação à melhora do fluxo salivar.

Grupo	Melhora do fluxo salivar		Total
	Sim	Não	
Placebo-BC	8 (88,89%)	1	9
Pilocarpina-BC	8 (88,89%)	1	9
Total	16	2	18

4.2 Resultados para a solução sublingual

Os valores médios e o desvio padrão da sialometria obtidos nos dois grupos, em cada tempo pré-estabelecido, estão demonstrados na Tabela 5. O Gráfico 5 mostra a comparação da solução sublingual placebo e sublingual pilocarpina, nos tempos T0 (início), T1 (primeira semana), T2 (segunda semana), T3 (terceira semana), respectivamente. Não foi observada significância estatística entre os grupos analisados.

Tabela 5 – Valores da média e desvio da sialometria efetuada em 9 sujeitos dos grupos Placebo-SL e Pilocarpina-SL nos tempos T0 (basal), T1, T2 e T3.

Tempo	Placebo-SL		Pilocarpina-SL		Significância (valor P)
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
T0	0,413 mL/min.	0,382	0,585	0,463	0,4298
T1	0,453 mL/min.	0,444	0,678	0,656	0,4348
T2	0,565 mL/min.	0,512	0,723	0,763	0,6352
T3	0,585 mL/min.	0,473	0,798	0,804	0,5295

Nota: Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não-emparelhadas.

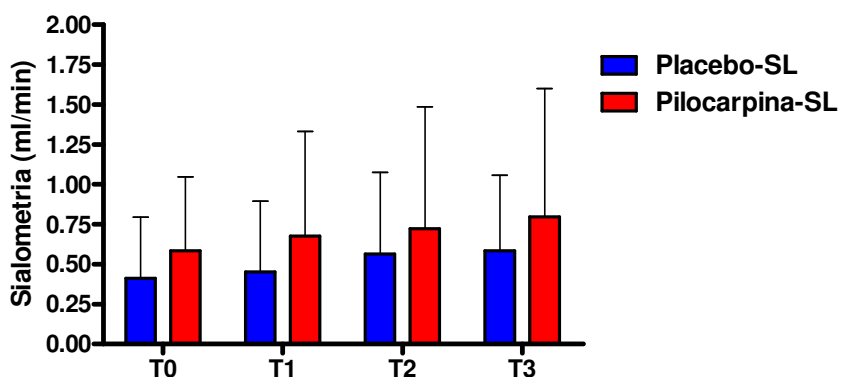


Gráfico 5 – Avaliação da função salivar, conforme a sialometria (em mL/min.), nos pacientes tratados com solução sublingual contendo placebo (grupo Placebo-SL) ou pilocarpina (grupo Pilocarpina-SL) realizada nos tempos T0 (basal), T1, T2 e T3. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 8 pacientes de cada grupo. O teste *t* para variáveis não-emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos em cada tempo. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos.

Os Gráficos 6 e 7 mostram a evolução do fluxo salivar em (mL/min.), da solução sublingual, avaliando a sialometria nos diversos tempos. Houve diferença estatisticamente significativa na solução sublingual placebo no T2. A solução sublingual pilocarpina embora tenha aumentado o fluxo salivar de forma uniforme, não apresentou diferença estatisticamente significativa, provavelmente devido amostra limitada.

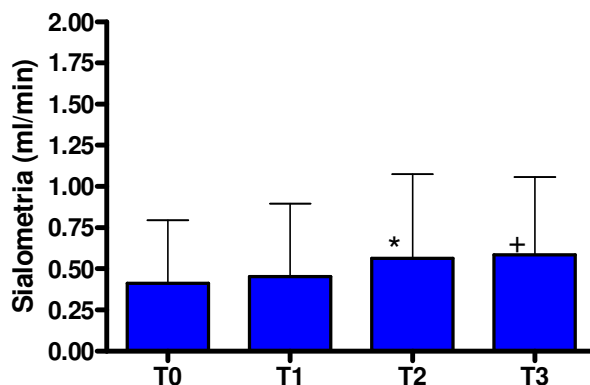


Gráfico 6 – Evolução temporal do fluxo salivar, conforme a sialometria (em mL/min.), no grupo tratado com solução sublingual contendo placebo (Placebo-SL). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 8 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diversos tempos, sendo as diferenças entre um dado tempo (Ti) e T0 (basal) verificadas pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett. ANOVA: $F = 4,4965$; $P = 0,0138$; * $P < 0,05$: $T2 > T0$; + $P < 0,05$: $T3 > T0$ (teste de Dunnett).

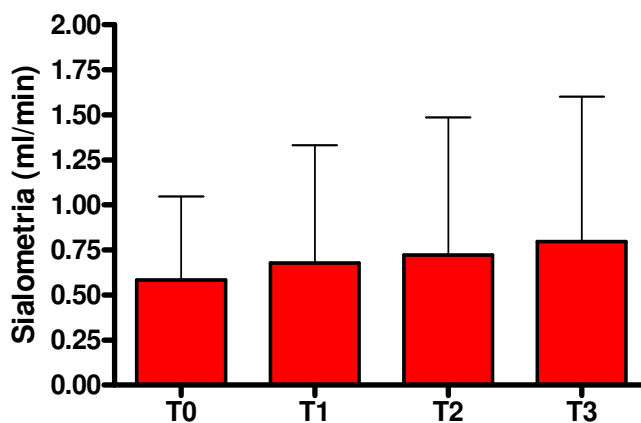


Gráfico 7 – Evolução temporal do fluxo salivar, conforme a sialometria (em mL/min.), no grupo tratado com solução sublingual contendo pilocarpina (Pilocarpina-SL). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 8 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diversos tempos, sendo as diferenças entre um dado tempo (Ti) e T0 (basal) verificadas pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: $F = 1,7621$; $P = 0,1852$).

O Gráfico 8 mostra a variação do fluxo salivar verificada no grupo solução sublingual. Os dados obtidos das soluções sublingual placebo quando cruzadas com o sublingual pilocarpina não apresentou diferenças estatisticamente significante.

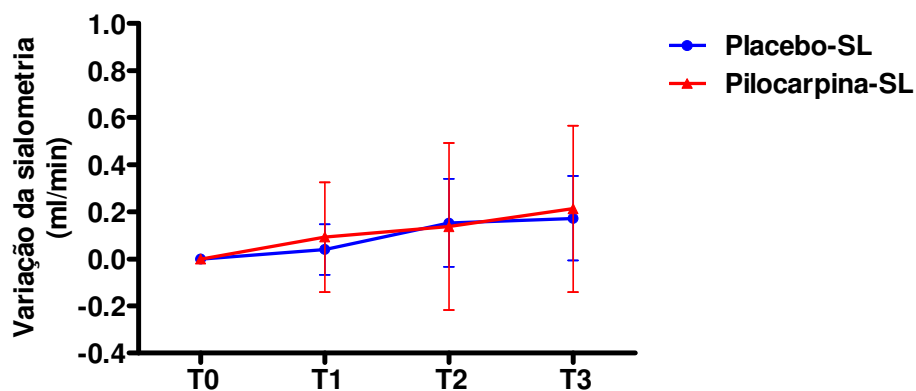


Gráfico 8 – Variação do fluxo salivar (Δ FS) verificada nos grupos tratados com solução sublingual contendo placebo (Placebo-SL) ou pilocarpina (Pilocarpina-SL), tomando-se como valor basal o obtido em T0.

Nota: Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 8 pacientes de ambos os grupos e analisados pelo teste *t* para variáveis não-emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos avaliados.

A tabela 6 e 7 mostram a proporção de pacientes com melhora da função salivar (objetiva) e melhora função salivar (subjetiva), respectivamente com aumento maior ou igual a 25% na sialometria nos diversos tempos após o tratamento com solução sublingual e bochechos contendo placebo SL e pilocarpina SL, placebo-BC e pilocarpina-BC, onde não se verifica diferença estatisticamente significativa nos tempos analisados.

Tabela 6 – Proporção de pacientes com melhora da função salivar(objetiva), definida como um aumento maior ou igual a 25% na sialometria em relação ao tempo basal (T0), após o tratamento com solução sublingual contendo placebo (Placebo-SL) ou pilocarpina (Pilocarpina-SL).

Tempos	Placebo-SL	Pilocarpina-SL	Significância (valor P)
T1	2 (25,00%)	3 (37,50%)	1,0000
T2	4 (50,00%)	5 (62,50%)	1,0000
T3	4 (50,00%)	5 (62,50%)	1,0000

Nota: Dados analisados pelo teste exato de Fisher.

Tabela 7 – Melhora do fluxo salivar (subjetiva), conforme o relato do paciente, após o tratamento com solução sublingual contendo placebo (Placebo-SL) ou pilocarpina (Pilocarpina-SL).

Grupo	Melhora do fluxo salivar		Total
	Sim	Não	
Placebo-SL	6 (75,00%)	2	8
Pilocarpina-SL	7 (87,50%)	1	8
Total	13	3	16

Nota: Dados analisados pelo teste exato de Fisher, que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre a proporção de pacientes dos grupos Placebo-SL e Pilocarpina-SL que relataram melhora do fluxo salivar ($P = 1,0000$). Ou ainda, que não há evidência de diferença significativa na proporção dos que relataram melhora do fluxo salivar entre os grupos Placebo-SL e Pilocarpina-SL (não há evidência de diferença significativa entre os grupos Placebo-SL e Pilocarpina-SL em relação à melhora do fluxo salivar).

4.3 Resultados para solução bochecho *versus* sublingual

Os dados referentes aos grupos tratados com as soluções para bochecho e sublingual contendo pilocarpina foram comparados com o intuito de verificar se havia superioridade de alguma das formulações. No Gráfico 9, que ilustra a evolução temporal da função salivar nos dois grupos, pode-se observar que em nenhum dos tempos houve diferença estatisticamente significativa entre as formulações estudadas.

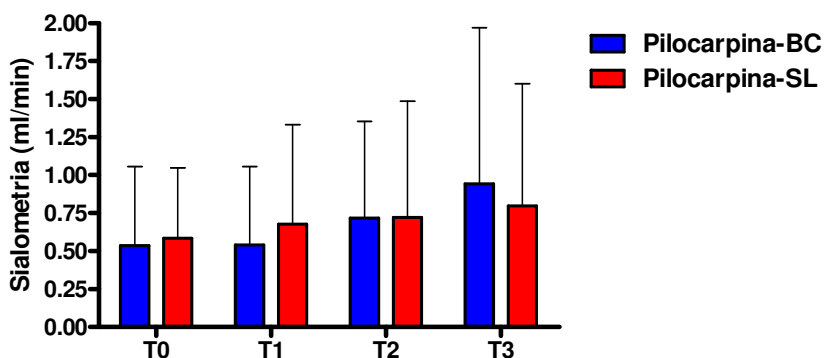


Gráfico 9 – Avaliação da função salivar, conforme a sialometria (em mL/min.), nos grupos tratados com pilocarpina na forma de solução para bochecho (Pilocarpina-BC) ou solução sublingual (Pilocarpina-SL) realizada nos tempos T0 (basal), T1, T2 e T3.

Nota: Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 9 pacientes do grupo Pilocarpina-BC e 8 sujeitos do grupo Pilocarpina-SL. Para comparar os dois grupos em cada tempo, utilizou-se o teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos avaliados.

A Tabela 8 descreve, para cada tempo, a proporção de pacientes de ambos os grupos que evoluíram com aumento de pelo menos 25% no fluxo salivar, em relação ao valor basal. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos analisados.

Tabela 8 – Proporção de pacientes com melhora da função salivar, definida como um aumento maior ou igual a 25% na sialometria em relação ao tempo basal (T0), após o tratamento com pilocarpina na forma de solução para bochecho (Pilocarpina-BC) ou solução sublingual (Pilocarpina-SL). Dados analisados pelo teste exato de Fisher.

Tempos	Pilocarpina-BC	Pilocarpina-SL	Significância (valor P)
T1	0 (0%)	3 (37,50%)	0,0824
T2	6 (66,67%)	5 (62,50%)	1,0000
T3	6 (66,67%)	5 (62,50%)	1,0000

Da mesma forma, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tratados com solução para bochecho (88,89%) e solução sublingual (87,50%) em relação à melhora do fluxo salivar ($P = 1,000$), conforme relato do próprio paciente (Tabela 9).

Tabela 9 – Melhora do fluxo salivar, conforme o relato do paciente, após o tratamento com pilocarpina na forma de solução para bochecho (Pilocarpina-BC) ou solução sublingual (Pilocarpina-SL). Dados analisados pelo teste exato de Fisher, que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à proporção de pacientes que relataram melhora do fluxo salivar ($P = 1,0000$). Ou ainda, que não há evidência de diferença significativa entre os grupos Pilocarpina-BC e Pilocarpina-SL em relação à melhora do fluxo salivar.

Grupo	Melhora do fluxo salivar		Total
	Sim	Não	
Pilocarpina-BC	8 (88,89%)	1	9
Pilocarpina-SL	7 (87,50%)	1	8
Total	15	2	17

5 DISCUSSÃO

O protocolo adotado pelos centros de radioterapia para a ministração das radiações ionizantes consiste em aplicações fracionadas, onde cada dose apresenta 2 Gy (*Grays*) – 1 Gy equivale a 100 rads – que são aplicados ao paciente por dia, com uma frequência de 5 dias por semana até a dose total ser atingida (GARG; MALO, 1997; O'CONNELL, 2000).

A radioterapia na região da cabeça e pescoço provoca vários efeitos deletérios:

- a) Mucosite: inflamação generalizada das mucosas / presença de erosões e úlceras;
- b) Radiodermite: eritema e ressecamento da pele;
- c) Cárie de Radiação: cáries rampantes cervicais;
- d) Osteorradionecrose: diminuição do aporte sanguíneo / necrose óssea / Infecções;
- e) Xerostomia: ressecamento bucal pelo dano radioterápico em glândulas salivares.

A xerostomia é geralmente observada na primeira semana de aplicação, tendendo a se tornar mais intensa no decorrer do tratamento (MOSSMAN; SHATZMAN; CHENCHARIAK, 1982). A queixa de boca seca pode perdurar de meses a anos no período pós-radioterapia (NIEDERMEIER *et al.*, 1998).

Segundo Dib *et al.* (2000) a partir da segunda semana de radioterapia é que geralmente ocorre lesão perceptível aos tecidos moles, quando o indivíduo recebe cerca de 20 Gy (*Grays*). A manifestação clínica relatada no referido trabalho é o eritema em mucosas, mucosite, ocasionado pela congestão vascular e diminuição da espessura do epitélio irradiado. Desconforto bucal, ardência e dor são sintomas frequentemente encontrados nesses pacientes. A persistência e o aumento da intensidade da perda epitelial levam à formação de úlceras.

Logo na primeira semana da terapia radioterápica, as glândulas salivares são lesadas através da proliferação de fibroblastos em áreas interlobulares das referidas estruturas. Linfócitos e plasmócitos também podem ser encontrados. Neste momento já se inicia a degeneração do epitélio acinar que pode ser reversível e/ou irreversível, tal fenômeno depende da idade do paciente, área irradiada e a dose ministrada (SONIS; FAZIO; FANG, 1996).

Uma vez o tecido glandular irradiado, as alterações permanecem indefinidamente e, conseqüentemente, não se obtém aumento do fluxo salivar com a utilização de drogas sialogogas, na ausência de parênquima preservado, fato comprovado também pelo nosso estudo. Cada caso deve ser adequadamente avaliado, considerando-se o local irradiado, o grau de envolvimento das glândulas salivares, se houve ressecção da glândula, entre outras condições. Portanto, quanto maior for a área preservada do parênquima glandular, maior será a chance de resposta estimulante (COPPE *et al.*, 2001).

As drogas sialogogas estimulam o sistema exócrino, de forma geral composto pelas glândulas oftálmicas, sudoríparas, secreções vaginais, hidratação da pele, aumento da expectoração e sistema urinário, entre outros (VIVINO *et al.*, 1999).

Gelinsky (1979) já havia realizado um estudo para avaliação da função da glândula salivar através da infusão do contraste tecnécio 99-m, onde através da cintilografia avaliou-se a capacidade funcional das parótidas através de estímulo da pilocarpina. O método foi utilizado para monitorar a função da glândula salivar no período prévio à radioterapia no intuito de constatar se há aumento do fluxo salivar, bem como constatar o grau do comprometimento da estrutura frente à radiação. A cintilografia também foi utilizada por Fox (1997) e Liem *et al.* (1996) como recurso para a apreciação funcional das glândulas salivares mediante o uso da droga sialogoga.

Não obstante o aumento do fluxo salivar ocorre também a alteração na composição da saliva, como os eletrólitos, proteínas, glicoproteínas e água, pela concorrência das células acinares e das demais

glândulas. Para que ocorra tal processo é necessária uma cascata de eventos bioquímicos celulares para possibilitar a ativação e catalisação de proteínas e enzimas, respectivamente (WYNN, 1996).

A estimulação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) simpático proporciona a secreção salivar rica em proteínas, portanto a qualidade da saliva é mucóide-viscosa. Já o estímulo do SNA parassimpático aumenta o fluxo salivar aquoso, pobre em proteína, portanto a viscosidade da saliva é baixa apresentando-se mais fluida (TAYLOR; AL-HASHIMI, 1996). A droga mais utilizada no tratamento da xerostomia, aprovada pelo FDA, é o cloridrato de pilocarpina (Salagen®) (Figura 4), sendo classificada como agonista colinérgica parasimpaticomimética (WYNN; MEILLER, 2000).

Entre os efeitos adversos clássicos citados na literatura associados ao uso da pilocarpina, merecem destaque o rubor facial, a sudorese excessiva, náuseas, vômitos, distúrbios gastrintestinais, cefaléia, aumento da frequência urinária, alterações cardíacas, vasculares, musculatura lisa, entre outras (TAYLOR; AL-HASHIMI, 1996; BERNARDI *et al.*, 2002).

Os efeitos colaterais são dependentes da posologia utilizada no tratamento (dose-dependente), portanto, quanto maior for a dose ministrada ao paciente para promover o efeito desejado, pior será o efeito adverso do fármaco (TAYLOR; AL-HASHIMI, 1996; VIVINO *et al.*, 1999). Excedendo a dose máxima terapêutica não se consegue obter um aumento do fluxo salivar, entretanto, os efeitos colaterais ainda podem sofrer incremento, isto se deve à limitação do parênquima da glândula acometida.

De acordo com grande parte das pesquisas realizadas, a posologia do medicamento que promove aumento do fluxo salivar, ou conforto subjetivo ao paciente, é de 5 mg de pilocarpina – via oral – tomadas entre 3 a 4 vezes por dia, não excedendo 20 mg/dia. Doses superiores a esse limite não correspondem a aumento dos benefícios esperados, entretanto, os malefícios tendem a se exacerbar, segundo foi constatado no trabalho de Nusair e Rubinow (1999), onde se excluíram pacientes com problemas cardíacos e pulmonares.

Outro fator que interfere nos efeitos indesejáveis da droga é a via de administração. No estudo de Hamlar *et al.* (1996), foi verificado que o uso interno (sistêmico) do medicamento tende a promover reações adversas com maior intensidade e frequência do que o uso tópico. Provavelmente as reações dependem da quantidade da droga absorvida, bem como a concentração do princípio ativo, que no uso tópico é inferior ao sistêmico, pela diluição da pilocarpina na solução que lhe serve de veículo.

As contraindicações do fármaco são voltadas para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, asma brônquica, obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmos gastrintestinais, doenças oftálmicas (glaucoma), hipertireoidismo, doença de Parkinson e hipersensibilidade à droga. Por atuar em glândulas exócrinas e em músculo liso, proporciona aumento do tônus muscular no sistema gastrintestinal, geniturinário, olhos e trato respiratório, dificultando sobremaneira as vias aéreas através do aumento da secreção pulmonar e espasmos brônquicos (HAMLAR *et al.*, 1996).

O grande problema não é o efeito colateral da droga, o que impediria a difusão do produto, mas sim o valor do medicamento, pois ainda no Brasil é oneroso (Figura 4).

A forma mais comum de se utilizar o cloridrato de pilocarpina é sob a forma de comprimidos. As doses ministradas com segurança e efeito satisfatório, com redução dos efeitos colaterais, são de 3 a 4 comprimidos de 5mg cada, perfazendo um total diário de 15 a 20mg (GARG; MALO, 1997).

Em um estudo de pacientes irradiados, a pilocarpina foi utilizada para estimular a salivação nos quadros de xerostomia. Tal trabalho mostrou que, mesmo após a radioterapia na região de cabeça e pescoço, as glândulas salivares menores do palato não foram totalmente afetadas, ao contrário das parótidas, produzindo saliva do tipo mucosa frente à estimulação da droga, fato não observado em nosso estudo, talvez devido à amostragem. No estudo não foi verificado efeito da pilocarpina quando da inexistência da parótida (NIEDERMEIER *et al.*, 1998).

Embora os trabalhos não sejam explícitos quanto à duração do uso da pilocarpina, Fox (1997) relatou a possibilidade do uso indefinido da droga sialogoga, enquanto houver ainda estímulo da glândula ou melhora do sintoma. Tem sido relatado em pesquisas clínicas a utilização prolongada da droga entre 3 meses a 5 meses (WISEMAN; FAULDS, 1995).

Diversas formulações têm sido utilizadas, essencialmente na boca, com o intuito de maximizar os efeitos almejados e minimizar as reações adversas. Para tal, existem hoje soluções para bochechos contendo o princípio ativo da pilocarpina, bem como pastilhas, confeitos e colírios.

Hamlar *et al.* (1996) conduziram um trabalho utilizando pastilhas de pilocarpina para promover topicamente o aumento do fluxo salivar. Após a análise de seus achados verificou-se que houve melhora subjetiva da xerostomia. O mecanismo de ação não foi bem compreendido, embora o autor, em sua discussão, tenha reconhecido que a pastilha possa ter tido uma influência de estimulação mecânica do fluxo salivar, o que dificulta a conclusão se o aumento do fluxo foi devido ao medicamento ou ao estímulo mecânico. Entretanto, não houve queixas significativas sobre efeitos colaterais. Em sua conclusão relatou não ter ocorrido aumento significativo do fluxo salivar, porém foi observada melhora subjetiva do sintoma.

Bernardi *et al.* (2002) utilizaram soluções bucais contendo pilocarpina para estímulo do fluxo salivar em pacientes saudáveis. Foram ministrados 10 mL de solução de pilocarpina com concentração de 0,5, 1 e 2% aos grupos testes, enquanto o grupo controle recebeu solução salina a 0,9%. As concentrações de 1 e 2% foram eficientes, apresentando melhora significativa, com resultados semelhantes às de uso oral, com a vantagem da ausência de efeitos colaterais importantes. Entretanto, a intensidade na produção de saliva não foi expressiva, pois a droga aplicada topicamente atua com maior veemência nas glândulas salivares menores, tornando a saliva mais viscosa (rica em mucina).

O uso preventivo da pilocarpina, ou seja, antes do início da radioterapia tem se mostrado útil na prevenção dos efeitos deletérios da radiação. Entre os benefícios, destaca-se a ação citoprotetora da droga, redução na queixa de desconforto bucal e diminuição da hipofunção

glandular (BAPTISTA NETO, 2003).

Asari *et al.* (2001) demonstraram em ratos pré-tratados com pilocarpina, 90 minutos antes da aplicação de 15 Gy de irradiação, que a recuperação das estruturas glandulares foi evidente, promovendo aumento da secreção salivar. Concluíram que a pilocarpina aplicada ou ministrada antes da radioterapia possui ação protetora e preventiva para as glândulas salivares, reduzindo a xerostomia pós-irradiação e otimizando a terapia.

Segundo Wynn e Meiller (2000), a utilização prévia à radioterapia da pilocarpina promove efeito protetor das glândulas salivares, oferecendo, no decorrer da terapia, um remanescente glandular ativo no processo da sialogênese.

Quando a pilocarpina é ministrada apenas na etapa após ou durante a radioterapia, não promove no paciente grandes resultados, fato comprovado em nosso estudo, com baixa porcentagem de sucessos no que diz respeito ao aumento do fluxo salivar. Entretanto, os sintomas são minimizados, conforme verificado no estudo de Mateos *et al.* (2001) e comprovados em nosso estudo. Os referidos pacientes foram avaliados através da cintilografia em glândulas salivares, a droga sialogoga foi ministrada durante a radioterapia. Como resultado, não houve diferenças expressivas nos resultados com relação a grupo controle, o que mostra a pouca efetividade da substância quando utilizada apenas no decorrer do tratamento radioterápico.

Sangthawan, Watthanaapornchai e Phurngrassami (2001) também realizaram uma pesquisa com pacientes que necessitavam de radioterapia e utilizaram a pilocarpina no primeiro dia de aplicação. Uma escala visual analógica através de perguntas subjetivas, cujas respostas receberam valores numéricos sobre a intensidade da queixa, foi instituída aos pacientes antes e depois do tratamento radioterápico. O resultado foi pouco relevante para o acréscimo salivar, porém favorável para a redução dos sintomas indesejados.

Nas recomendações gerais prévias à radioterapia, os pacientes são orientados para se hidratarem sistemicamente, evitarem o uso de

bebidas ou colutórios alcoólicos, abandonar o tabagismo, alimentar-se de substâncias macias, receberem suplementação vitamínica e restringirem alimentos que possam lesar áreas irradiadas, como frutas cítricas, comidas quentes e picantes (GARG; MALO, 1997).

Além dessas recomendações seria importante considerar o uso de pilocarpina como forma preventiva e protetora do parênquima das glândulas salivares, pois de acordo com o nosso estudo após irradiação as glândulas não respondem de forma significativa à pilocarpina, no que se refere à sialometria, embora apresentem efeito clínico de alívio dos sintomas da xerostomia.

6 CONCLUSÃO

A solução de pilocarpina a 4%, administrada na forma de bochechos ou pela via sublingual, não aumenta o fluxo salivar em pacientes com xerostomia induzida por radiação.

REFERÊNCIAS

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 4th. ed. Oxford: Blackwell Science, 2002.

ASARI, T.; KOMATSU, Y.; MISAWA, K.; HARA, K.; AKAHANE, M. Prophylactic effects of pilocarpine hydrochloride on xerostomia models induced by X-ray irradiations in rats. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 28, n.7, p.545-550, 2002.

BAPTISTA NETO, Caetano. **Avaliação do uso da Pilocarpina em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço para controle da xerostomia**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

BERNARDI, R.; PERIN, C.; BECKER, F. Z.; RAMOS, G. Z.; GHENO, G. Z.; LOPES, L. R.; PIRES, M. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.35, n.1, p. 105-110, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 196/96. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 out. 1996.

CLORIDRATO de pilocarpina. Disponível em:
<<http://www.inova.unicamp.br>>. Acesso em: 26 nov. 2008

CONCEIÇÃO, M. D.; MAROCCHIO, L. S.; FAGUNDES, R. L. Técnica de sialometria para uso na prática clínica diária. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v.60, n.5, p. 350-354, 2006.

COPPE, R. P.; ZEILSTRA, L. J.; KAMPINGA, H. H.; KONINGS, A. W. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. **Br. J. Cancer**, v. 85, n.7, p.1055-1063, 2001.

DIB, L. L.; GONÇALVES, R. C. C.; KOWALSKI, L. P.; SALVAJOLI, J. V. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 54, n. 5, p. 391-396, 2000.

FOX, P. C. Management of dry mouth. **Dent. Clin. North Am.**, v. 41, n. 4, p. 863-875, 1997.

GARG, A. K.; MALO, M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 128, n.8, p. 1128-1133, 1997.

GELINSKY, P. Measurement by means of ^{99m}Tc -pertechnetate of the function of salivary glands before and after stimulation with pilocarpine in cases of sicca-syndrome of the parotidic glands. **Strahlentherapie**, v.155, n. 3, p.175-180, Mar. 1979.

HAMLAR, D. D.; SCHULLER, D. E.; GAHBAUER, R. A.; BUERKI, R. A.; STAUBUS, A. E.; HALL, J.; ALTMAN, J. S.; ELZINGA, D. J.; MARTIN, M. R. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. **Laryngoscope**, v.106, n.8, p.972-976, 1996.

JONHSON, J. T.; FERRETTI, G. A.; NETHERY, W. J.; VALDEZ, I. H.; FOX, P. C.; NG, D.; MUSCOPLAT, C. C.; GALLAGHER, S. C. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, n. 91, p.390-395, 1993.

JORNET, P. L.; FENOLL, A. B. Sialométrie sur 159 sujets sains. Facteurs physiologiques qui influencent la sécrétion salivaire non stimulée. **Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.**, v. 96, n. 5, p.342-346, 1995.

LIEM, I. H.; VALDES OLMOS, R. A.; BALM, A. J. M.; KEUS, R. B.; VAN TINTEREN, H.; TAKES, R. P.; MULLER, S. H.; BRUCE, A. M.; HOEFNAGEL, C. A.; HILGERS, F. J. Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumours. **Eur. J. Nucl. Med.**, v. 23, n.11, p.1485-1490, 1996.

MATEOS, J. J.; SETOAIN, X.; FERRE, J.; ROVIROSA, A.; NAVALPOTRO, B.; MARTIN, F.; ORTEGA, M.; LOMENA, F.; FUSTER, D.; PAVIA, J.; PONS, F. Salivary scintigraphy for assessing the protective effect of pilocarpine in head and neck irradiated tumors. **Nucl. Med. Commun.**, v.22, n. 6, p. 651-656, 2001.

MOSSMAN, K.; SHATZMAN, A.; CHENCHARIAK, J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 8, n.6, p.991-997, 1982.

NIEDERMEIER, W.; MATTHAEUS, C.; MEYER, C.; STAAR, S.; MÜLLER, R.; H.SCHULZE, H. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. **Oral Radiol. Endod.**, v.86, n.5, p. 541-549, 1998.

NUSAIR, S.; RUBINOW, A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. **Semin. Arthritis Rheum.**, v.28, n. 6, p.360-367, 1999.

O'CONNELL, A. C. Natural history and prevention of radiation injury. **Adv. Dent. Res.**, v.14, p. 57-61, 2000.

PAPPANO, A. J. Drogas Ativadoras dos Receptores Colinérgicos e Inibidores da Colinesterase. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia**: básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

PILOCAN. Disponível em: <<http://www.farmaciacentral.net/pilocan.jpg>>. Acesso em: 26 nov. 2008.

PILOCARPINE Hydrochloride. Disponível em: <<http://www.medicSupply.com.br>>. Acesso em: 26 nov. 2008.

PILOCARPUS jaborandi. Disponível em: <<http://www.inova.unicamp.br>>. Acesso em: 26 nov. 2008.

PINHEIRO, C. U. Jaborandi (*Pilocarpus sp.*, *Rutaceae*): a wild species and its transformation into a crop. **Economic Botany**, v.51, n.1, p.49-58, 1997.

SANGTHAWAN, D.; WATTHANAAPORNCHAI, S.; PHURNGRASSAMI, T. Randomized double blind, placebo-controlled study of pilocarpine administered during head and neck irradiation to reduce xerostomia. **J. Med. Assoc. Thai.**, v. 84, n. 2, p. 195-203, 2001.

SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. **Medicina oral**. Rio de Janeiro: Interamerican, 1996.

SREEBNY, L. M.; SCHWARTZ, S. S. A reference guide to drugs and dry mouth. 2nd ed. **Gerodontology**, v. 14, n. 1, p. 33-47, July 1997.

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

VIVINO, F. B.; AL-HASHIMI, I.; KHAN, Z.; LEVEQUE, F. G.; SALISBURY III, P. L.; TRAM K. TRAN-JOHNSON, T. K.; MUSCOPLAT, C. C.; TRIVEDI, M.; GOLDLUST, B.; GALLAGHER, S. C. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. **Arch. Intern. Med.**, v.159, n.2, p. 174-181, 1999.

WARDE, P.; KROLL, B.; O'SULLIVAN, B.; ASLANIDIS, J.; TEW-GEORGE, E.; WALDRON, J.; MAXYMIW, W.; LIU, F.-F.; PAYNE, D.; CUMMINGS, B. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. **Support Care in Cancer**, v. 8, n. 3, p. 203-208, Mar. 2000.

WISEMAN, L. R.; FAULDS, D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. **Drugs**, v. 49, n.1, p. 143-155, 1995.

WOLFF, A.; HERSCOVICI, D.; ROSENBERG, M. A simple technique for the determination of salivary gland hypofunction. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 94, n. 2, p. 175-178, Aug. 2002.

WYNN, R. L. Oral pilocarpine (salagen): a recently approved salivary stimulant. **Gen. Dent.**, v.44, n.1, p. 26-30, 1996.

WYNN, R. L.; MEILLER, T. F. Artificial saliva products and drugs to treat xerostomia. **Gen. Dent.**, v.48, n. 6, p.630-636, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário de Relato de Caso (CRF)

FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO		
PRONTUÁRIO Nº		
Nome:		
Endereço		
CEP	Cidade	Estado
Telefone(s)	Celular	Trabalho
RG:	Órgão Emissor:	
CPF:		
Estado Civil	Solteiro(a) <input type="checkbox"/>	Casado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo (a) <input type="checkbox"/> Separado (a) <input type="checkbox"/>
Data de Nascimento	Profissão	
Pessoa de contato		
Telefone(s)		
Pesquisador Responsável:		
Telefone		
Pesquisador Responsável		
Telefone		
Pesquisador Responsável		
Telefone		

INSTRUÇÕES GERAIS

Efetue os registros de forma LEGÍVEL utilizando uma caneta esferográfica preta e pressionando com firmeza. Preencha todas as questões de cada página.

Importante: Os erros devem ser riscados com uma única linha e a alteração colocada o mais próximo possível do original. Todas as alterações devem ser registradas por escrito, rubricadas e datadas.

DATA

Use as seguintes abreviações de três letras para o mês:

Janeiro	=	JAN
Fevereiro	=	FEV
Março	=	MAR
Abril	=	ABR
Maiο	=	MAI
Junho	=	JUN
Julho	=	JUL
Agosto	=	AGO
Setembro	=	SET
Outubro	=	OUT
Novembro	=	NOV
Dezembro	=	DEZ

Exemplo:

0	1	A	B	R	0	2
Dia		Mês			Ano	

 = 1º de abril de 2005

HORA

A menos que seja especificado de outra forma, utilize o relógio de 24 horas:
00:00 - 23:59h.

Exemplo:

1	5	3	0
---	---	---	---

= 3:30 da tarde

Atendimento Médico-Odontológico	
1- IDENTIFICAÇÃO	Prontuário nº
Nome:	
Data de Nascimento:	
Ensaio Anteriores: SIM () NÃO ()	
Especificar ensaio e data:	1-
2-	3-
HPP:	
HF:	

Hábitos:	Fuma: Não () Sim ()	Nº de cigarros/dia:
	Bebe: Não () Sim ()	Quantidade e Frequência:
	Outros:	
Alergias:		
Medicamentos:		
HPS:		
Conduta	Sialometria antes da administração	
	Sialometria depois da Administração	
	Outros:	
OBS:		

Sexo

<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino
------------------------------------	-----------------------------------

Dados Antropométricos

Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC

Avaliação Pré-Estudo

Assinou TERMO DE CONSENTIMENTO?	() SIM () NÃO
Vem fazendo uso de Algum Medicamento?	() SIM () NÃO
Qual?	
Dose utilizada:	

História - Pré-Estudo	Data da História:		
ITEM	Sim	Não	Fornecer Detalhes que Julgar Pertinentes
História Asma Brônquica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História de Hipotensão ou Hipertensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História de IR, Cardíaca ou Hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História de Úlcera Péptica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
História de Epilepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Instabilidade Emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Comentários Adicionais:

Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO		
Critérios de Inclusão	Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que o voluntário seja admitido no estudo	
1. Voluntário (ambos os sexos) com Fluxo Salivar menor ou igual a 1ml/min. (sialometria).	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
2. Pacientes submetidos à irradiação de Cabeça e /ou pescoço.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
3. É capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo e cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Critérios de Exclusão	Qualquer um dos seguintes critérios excluirá o voluntário do estudo	
1. Hipertensão arterial descontrolada.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
2. Infarto agudo do miocárdio prévio.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
3. História de angina.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
4. Insuficiência Renal, Cardíaca ou Hepática.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
5. Úlcera Péptica.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
6. Epilepsia.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
7. Doença de Parkinson.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
CONCLUSÃO		
O simples exame da história, critérios de inclusão e exclusão foram suficientes para descartar a possibilidade de participação do voluntário, tendo o mesmo sido considerado:	<input type="checkbox"/>	Não Apto
	<input type="checkbox"/>	Apto para participar
Após a avaliação da história, critérios de inclusão e exclusão, o pesquisador responsável considerou o voluntário:	<input type="checkbox"/>	Não Apto
	<input type="checkbox"/>	Apto para Participar

Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

Avaliação Segurança		
	<input type="checkbox"/>	Avaliado em <input type="checkbox"/>
Alguma mudança significativa desde a seleção do voluntário?	Não	Sim ➡
Encontra-se enquadrado em qualquer outro Critério de Exclusão?	Não	Sim ➡

O Voluntário:	<input type="checkbox"/> Deve ser <u>RETIRADO</u> do Estudo	<input type="checkbox"/> Permanece <u>APTO</u> para continuar no Estudo
----------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

Comentários Adicionais:

**Pesquisador
Responsável**

Assinatura

Data

TABELA DOS PARÂMETROS DE FLUXO SALIVAR AVALIADOS		
Tempo	Solução BOCHÊCHO	Administração SUBLINGUAL
1 semana		
2 semanas		
3 semanas		
Comentários Adicionais:		

Pesquisador **Responsável** **pela Assinatura** **Data**
Avaliação

Avaliação Segurança	Data da Avaliação	
Algum sinal ou sintoma de hipersensibilidade?	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>
Alguma ocorrência de Evento Adverso? Se a resposta for SIM, preencher folha de eventos adversos.	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>

EXPERIÊNCIAS ADVERSAS

Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao Voluntário:

“Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?”	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
--------------------------------------------------------------------	------------------------------	------------------------------

Em caso afirmativo, registre os resultados na página própria de Experiências Adversas.

O voluntário:	<input type="checkbox"/> Deve ser <u>RETIRADO</u> do Estudo	<input type="checkbox"/> Permanece <u>APTO</u> para continuar no Estudo
----------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

Pesquisador Responsável pela Avaliação	Assinatura	Data
-----------------------------------------------	-------------------	-------------

DEFINIÇÃO DE EXPERIÊNCIA ADVERSA	
INTENSIDADE (Máxima)	
<i>Leve</i>	Experiência adversa facilmente tolerada
<i>Moderada</i>	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas
<i>Séria</i>	Experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas normais.
RELACIONAMENTO SUPOSTO COM A MEDICAÇÃO	
<i>Não</i>	A experiência adversa definitivamente não está relacionada à droga em teste.
<i>Desconhecido</i>	Há outras causas desconhecidas e não há suspeitas de que a droga seja a causa.
<i>Possivelmente (Suposto)</i>	Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre a droga e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que a droga esteja envolvida.
<i>Provável</i>	Há provavelmente um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e a droga em estudo.
EXPERIÊNCIA ADVERSA SÉRIA	
<p>(Especifique as razões para que a experiência adversa seja considerada séria inserindo no Formulário de Experiências Adversas, segundo a necessidade, um ou mais códigos numéricos)</p> <p>Uma experiência adversa séria é qualquer experiência:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. a qual é fatal 2. a qual põe a vida em risco 3. a qual debilita/incapacita 4. a qual resulta em hospitalização 5. a qual prolonga a permanência no hospital 6. a qual está associada a uma anormalidade congênita 7. a qual está associada a uma Overdose 8. a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso da droga e que deve ser relatada como 	
<p>Caso ocorra uma experiência adversa séria, entre em contato com o responsável do estudo.</p>	

FORMULÁRIO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS	
“Você sentiu algo diferente quando da utilização da pilocarpina?”	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso de resposta afirmativa assinale UMA categoria mais adequada</i>	
O Voluntário foi retirado devido a esse(s) evento(s)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso de resposta afirmativa preencher retirada do estudo.</i>	

Descrição	Data	Severidade			Atribuída ao Medicamento?				Ação Adotada
		Leve	Mod	Severa	Não	Desc	Pos	Prov	
1.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Mod. = Moderada, Sev. = Severa, Pos. = Possível, Des = desconhecida, Prov = provável

Medicação para Tratamento de Eventos Adversos				
Fez uso de algum medicamento?				<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso afirmativo, especificar abaixo detalhando posologia e data*.</i>				
Nº do evento adverso	Droga administrada (nome genérico ou comercial)	Via (oral, IV, IM)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)

Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

CONCLUSÃO DO ESTUDO	
O Voluntário concluiu o Estudo conforme o planejado?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso de resposta negativa, responda abaixo a "RETIRADA DO ESTUDO".</i>	
Em caso afirmativo, complete o formulário de Conclusão do Estudo ao final do Formulário.	

RETIRADA DO ESTUDO	
O Voluntário foi retirado do Estudo?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso de resposta afirmativa, assinale UMA categoria mais adequada:</i>	
<input type="checkbox"/>	Eventos adversos (complete a seção de Eventos Adversos)
<input type="checkbox"/>	Desvio do Protocolo (incluindo não obediência)
<input type="checkbox"/>	Perda de Acompanhamento
<input type="checkbox"/>	Encerrado pelo Responsável
<input type="checkbox"/>	Intercorrências médicas com ou sem hospitalização entres as visitas agendadas
<input type="checkbox"/>	Outros (forneça detalhes)

**Pesquisador Responsável pela
Avaliação**

Assinatura

Data

APÊNDICE B – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao dar minha autorização para participar da pesquisa clínica “Estudo entre Pilocarpina Administrada via Sublingual e Solução para Bochechos no Tratamento da Xerostomia Induzida por Irradiação em Pacientes Oncológicos”, declaro que fui esclarecido(a) com bastante antecedência e clareza sobre os objetivos da mesma, com os quais, por bem entender, concordo plenamente:

1. Entendo que o procedimento diagnóstico de Xerostomia (BOCA SECA) ao qual serei submetido será realizado dentro das normas mundialmente aceitas.
2. A maneira com a qual irei usar a medicação não trará riscos adicionais, pois a dosagem de Pilocarpina usada não excederá a que rotineiramente se usa no Brasil, podendo até ser menor.
3. O benefício deverá ser o aumento da salivagem com diminuição do ardor na boca e conseqüentemente melhorando o processo de deglutição (engolir), facilitando a alimentação.
4. A administração será por via sublingual (solução de baixo da língua), e ou através de bochechos. Na pesquisa será avaliada a quantidade de saliva medida através de quantificação (leitura direta através do tubo coletor mililitrado onde será coletada toda saliva produzida em 5 minutos).

O Comitê de Ética em Pesquisa está disponível para dúvidas em relação à pesquisa 3366.8338.

Após as explicações que me foram dadas com bastante antecedência pelo Dr. Hildegardo Antônio Landim Santana, as quais entendi perfeitamente, e após a cuidadosa leitura, análise detalhada e compreensão total do protocolo do referido estudo, declaro que:

- 1. A minha participação na pesquisa é de livre e espontânea vontade.**
- 2. Compreendi que poderei desistir de participar da pesquisa, a qualquer momento, sem que haja prejuízo para o êxito do meu tratamento. Entendi que será a mim permitido acesso às informações sobre os procedimentos realizados na pesquisa e que a minha identidade será mantida em segredo.**

Declaro, outrossim, que minha decisão de participar da pesquisa foi tomada voluntariamente e a autorização para realização dos procedimentos, que entendi ser necessária para a boa condução de minha situação de Saúde, foi dada espontaneamente.

Fortaleza, ___ de _____ de _____

Assinatura ou digital do paciente

Hildegardo Antonio Landim Santana (pesquisador)
3272.8892/ 99821615

ANEXO

ANEXO A – Documento comprobatório de aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 400/2006
Protocolo nº 144/06

Fortaleza, 28 de julho de 2006

Pesquisador responsável: Hildegardo Antonio Landim Santana


Deptº./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/UFC

Título do Projeto: "Estudo comparativo entre Pilocarmina administrada via sub lingual e solução para bochechos no tratamento da xerostomia induzida por irradiação"

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 27 de julho de 2006.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,



Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC