



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento da xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero – Revisão Integrativa

[Influence of GST and MTHFR gene polymorphisms on the development of chemotherapy-induced xerostomia in the treatment of cervical cancer – Integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Alice Baruffi

Orientador: Ana Cláudia dos Santos Pereira

Coorientador: Rúben Miguel Pereira Fernandes

Janeiro 2026

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento da xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero – Revisão Integrativa

[Influence of GST and MTHFR gene polymorphisms on the development of chemotherapy-induced xerostomia in the treatment of cervical cancer – Integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Alice Baruffi

Orientador: Ana Cláudia dos Santos Pereira

Coorientador: Rúben Miguel Pereira Fernandes

Janeiro 2026

A chi mi ha fatto brillare anche nei giorni in cui mi sentivo spenta.

E a me per aver imparato a farlo da sola.

Alice

Agradecimentos

Eccoci qui, è arrivato *quel* momento, il momento in cui anche per me le parole sembrano finire quanto meno mi ritrovo abbastanza in difficoltà nel trovarle...strano ma vero. Sono arrivata qui che ero una persona e ad oggi mi ritrovo inevitabilmente ad esserne un'altra. È stato un percorso lungo e importante, intenso ma sicuramente di grande crescita, non facile ma che tornando indietro rifarei sicuramente; è uno di quei percorsi che ti dà tanto ma che allo stesso tempo ti porta via qualcosa. Voglio ringraziare e ricordare tutte le persone presenti e quelle che non ci sono più, il mio nonno ed Emil, che nonostante l'impossibilità di viverci quotidianamente, mi hanno sempre sostenuto e accompagnato in questo percorso come se fossero accanto a me, ricordandomi che in fondo, la distanza è solo un numero davanti all'affetto. Grazie a mia mamma: senza tutto ciò che hai messo in questo mio percorso non sarei qui oggi, e non parlo del solo impegno economico ma in particolar modo del fatto di aver sempre creduto nelle mie capacità anche quando io stessa non ci riuscivo; per esserci stata nei momenti felici e in quelli di maggiore fragilità. Sei stata una mamma e un'amica, una presenza costante e fondamentale che mi ho permesso prima di tutto di brillare e per questo non ti ringrazierò mai abbastanza. Grazie a mia sorella: inseparabile compagna di vita e migliore amica. La tua distanza si è fatta sentire, ma ciò non ha mai indebolito il nostro legame, anzi, quando penso a ciò che questo percorso mi ha tolto mi venite in mente voi, tu Amanda, che sei sempre stata la mia complice, in mio sostegno...l'altro neurone :) ti ringrazio per la pazienza con cui mi hai supportato e sopportato in questo percorso, ma soprattutto per avermi regalato un sorriso quando ne avevo più bisogno.

Grazie a me: infine, non potevo mancare dal ringraziare te Alice. Per la tua forza, dimostrata nei momenti di paura, per la tua determinazione nel non mollare mai, per il tuo coraggio di scegliere, cambiare e crescere, ma soprattutto aver creduto in te stessa fino alla fine. Ogni tanto guarda indietro, pensa "volfi, e volfi sempre, e fortissimamente volfi" e guarda ciò che hai fatto: questo traguardo è tuo, ed è solo l'inizio di una grande avventura! Obrigada aos meus professores, pela paciência, a presença e pelo ajuda que me deram durante esse percurso, sou feliz que todo o nosso esforço se concretiza hoje nesse trabalho

da qual sou muito orgulhosa. Espero que esse não seja o último e que as nossas ruas cruzem outra vez.

Resumo

A xerostomia induzida por quimioterapia constitui uma complicação frequente e clinicamente relevante em pacientes com cancro do colo do útero, com impacto significativo na saúde oral e na qualidade de vida. A variabilidade interindividual observada na sua gravidade sugere a influência de fatores biológicos intrínsecos, incluindo determinantes genéticos.

O objetivo desta revisão integrativa foi reunir a evidência disponível sobre a influência dos polimorfismos dos genes GSTs (GSTM1, GSTT1, GSTP1) e MTHFR (C677T, A1298C) na suscetibilidade à xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero.

A revisão foi conduzida segundo as diretrizes PRISMA-ScR e a metodologia de revisões integrativas, com pesquisa em bases de dados biomédicas e seleção de estudos empíricos relevantes, complementados por literatura teórica de suporte.

Os resultados reunidos sugerem que variantes genéticas associadas à redução da capacidade antioxidante e à disfunção do metabolismo do folato podem aumentar a vulnerabilidade das glândulas salivares ao dano induzido por quimioterapia.

Esta revisão integrativa evidencia que a xerostomia associada à quimioterapia decorre de uma interação multifatorial, envolvendo determinantes farmacológicos, fisiopatológicos e genéticos. A articulação entre contributos da farmacogenética, da biologia das glândulas salivares e da oncologia ginecológica assume particular relevância na compreensão da variabilidade inter-individual observada em contexto clínico. Neste sentido, a realização de estudos futuros, prospetivos e com desenho metodológico robusto, será fundamental para clarificar o papel destes polimorfismos enquanto potenciais marcadores de risco, bem como para sustentar o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção, monitorização e intervenção em Medicina Dentária oncológica.

Palavras-chave: Xerostomia; Quimioterapia; Polimorfismos genéticos; GSTs; MTHFR; Cancro do colo do útero.

Abstract

Chemotherapy-induced xerostomia is a frequent and clinically relevant complication in patients with cervical cancer, significantly affecting oral health and quality of life. The marked interindividual variability observed in its severity suggests the involvement of intrinsic biological factors, including genetic determinants.

This integrative review aimed to gather the available evidence on the influence of GST (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and MTHFR (C677T, A1298C) gene polymorphisms on susceptibility to chemotherapy-induced xerostomia in the treatment of cervical cancer.

The review was conducted according to PRISMA-ScR guidelines and integrative review methodology, including empirical studies retrieved from biomedical databases and supported by theoretical literature for contextualization.

The findings suggest that genetic variants associated with reduced antioxidant capacity and impaired folate metabolism may increase salivary gland vulnerability to chemotherapy-induced damage. However, direct clinical evidence remains limited and heterogeneous.

This integrative review highlights that chemotherapy-associated xerostomia arises from a multifactorial interaction involving pharmacological, pathophysiological, and genetic determinants. The integration of insights from pharmacogenetics, salivary gland biology, and gynecologic oncology is particularly relevant for understanding the interindividual variability observed in clinical practice. In this context, future prospective studies with robust methodological designs will be essential to clarify the role of these polymorphisms as potential risk markers and to support the development of more effective prevention, monitoring, and intervention strategies in oncologic dentistry.

Keywords: Xerostomia; Chemotherapy; Genetic polymorphisms; GSTs; MTHFR; Cervical cancer.

Índice Geral

Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 Enquadramento do cancro do colo do útero	1
1.2 Tratamentos do cancro do colo do útero e o papel da quimioterapia	3
1.3 Xerostomia induzida por quimioterapia: definição, mecanismos e impacto clínico	5
1.4. Relevância na Medicina Dentária	7
1.5. A família dos genes Glutathione S-Transferase (GSTs) e os polimorfismos de interesse	8
Capítulo 2 – Quimioterapia no cancro do colo do útero e mecanismos de toxicidade oral	11
2.1 Tratamentos quimioterapêuticos utilizados no cancro do colo do útero	11
2.2 Mecanismos de ação e formação de espécies reativas de oxigénio (ROS)	12
2.3 Toxicidade oral induzida por quimioterapia: efeitos na mucosa e nas glândulas salivares	13
2.4 Relação entre quimioterapia, stress oxidativo e dano glandular: ponte para os polimorfismos GST e MTHFR	14
2.5 Justificação biológica para o estudo dos polimorfismos GSTs e MTHFR	15
Capítulo 3 - Metodologia	17
Capítulo 4 – Resultados e evidências disponíveis sobre os polimorfismos GSTs e MTHFR na xerostomia induzida por quimioterapia	29
4.1 Polimorfismo GSTM1 e a sua associação com toxicidade oral e xerostomia	29
4.2 Polimorfismo GSTT1 e a sua influência na defesa antioxidante, integridade glandular e toxicidade induzida por quimioterapia	31
4.3 Polimorfismo GSTP1 e a sua influência na detoxificação, resposta ao stress oxidativo e vulnerabilidade glandular durante a quimioterapia	33

4.4 Polimorfismo MTHFR C677T e o seu impacto no metabolismo do folato, dano tecidual e toxicidade induzida por quimioterapia	35
4.5 Polimorfismo MTHFR A1298C e a sua influência na resposta metabólica, reparação celular e vulnerabilidade glandular durante a quimioterapia	38
4.6 Evidência clínica da associação entre polimorfismos genéticos e xerostomia induzida por quimioterapia	40
Capítulo 5 – Discussão: integração da evidência, implicações clínicas e perspectivas futuras	45
5.1 Integração crítica da evidência disponível	45
5.2 Limitações da evidência disponível	46
5.3 Implicações para a Medicina Dentária	47
5.4 Perspetivas futuras de investigação e de medicina personalizada	48
Capítulo 6 – Conclusões	51
Bibliografia	55

Índice das Figuras

Figura 1 Progressão da infecção persistente por HPV para a carcinogênese cervical 2

Glossário das Tabelas

Tabela 1 – Estratégia de Pesquisa Bibliográfica	21
Tabela 2 – Critérios de Inclusão e Exclusão	23
Tabela 3 – Etapas de seleção dos estudos de (baseadas nas guidelines do PRISMA-ScR)	24
Tabela 4 – Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa	26
Tabela 5 – Implicações biológicas do genótipo GSTM1 nulo na resposta à quimioterapia e na função salivar	30
Tabela 6 – Impacto do genótipo GSTT1 nulo	33
Tabela 7 – Impacto do polimorfismo GSTP1 Ile105Val	35
Tabela 8 – Impacto funcional do polimorfismo MTHFR C677T no metabolismo do folato e na toxicidade induzida por quimioterapia	37
Tabela 9 – Efeitos funcionais do polimorfismo MTHFR A1298C e potenciais implicações na toxicidade induzida por quimioterapia	40
Tabela 10 – Síntese comparativa dos principais polimorfismos genéticos e sua relação com a toxicidade oral induzida por quimioterapia	42

Lista de abreviaturas, siglas, símbolos e acrônimos

5-FU = 5-fluorouracilo

AC = genótipo heterozigótico A/C

ATP = Adenosina Trifosfato

CC = genótipo homozigótico C/C

CT = genótipo heterozigótico C/T

DeCS = Descritores em Ciências da Saúde

DNA = ácido desoxirribonucleico

GSH = Glutathiona reduzida

GSTs = Glutathiona S-transferases

GSTM1 = Glutathiona S-transferase Mu 1

GSTP1 = Glutathiona S-transferase Pi 1

GSTT1 = Glutathiona S-transferase Theta 1

HPV = Papilomavírus humano

INCA = Instituto Nacional de Cancro

JNK = quinase N-terminal de c-Jun

MDA = malondialdeído

MeSH = Cabeçalhos de Assunto Médico

MTHFR = Metilenotetrahidrofolato redutase

ND = não disponível / não descrito no estudo

NF-κB = fator nuclear kappa B

PCC = População, Conceito e Contexto

PMC = PubMed Central

PRISMA-ScR = Itens Preferenciais para Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises – Revisões de Scopus

RBC = Revista Brasileira de Cancerologia

ROS = espécies reativas de oxigênio

SAM = S-adenosilmetionina

TT = genótipo homozigótico T/T

Capítulo 1 – Introdução

1.1 Enquadramento do cancro do colo do útero

O cancro do colo do útero representa uma das neoplasias mais paradigmáticas da oncologia contemporânea, pois resulta da convergência entre uma infeção viral altamente prevalente e um conjunto complexo de determinantes biológicos, ambientais e sociais que condicionam a progressão maligna. A infeção pelo papilomavírus humano (HPV) constitui um evento necessário, mas não suficiente, para a carcinogénese cervical, o que sublinha o carácter multifatorial do processo (Lowy & Schiller, 2020; Zhang et al., 2020). Embora a grande maioria das infeções por HPV seja transiente, autolimitada e clinicamente silenciosa, a persistência de variantes oncogénicas, nomeadamente HPV-16 e HPV-18, reflete uma falha nos mecanismos de vigilância imunológica, reparação do DNA e controlo proliferativo celular (Lowy & Schiller, 2020; Moreno-Acosta et al., 2020). Esta persistência viral, longe de ser um fenómeno aleatório, é modulada por fatores individuais como a variabilidade genética da hospedeira, estados inflamatórios crónicos, alterações metabólicas e exposições externas que afetam a capacidade de eliminação viral ou favorecem a instabilidade genómica (Zhang et al., 2020).

A progressão de uma infeção persistente para neoplasia intraepitelial cervical de alto grau ou carcinoma invasivo não ocorre de forma linear, mas antes através de um continuum biológico caracterizado por disrupção da arquitetura epitelial, evasão de mecanismos apoptóticos, reprogramação metabólica e ativação de vias de sobrevivência celular. Este processo, que pode decorrer ao longo de anos ou mesmo décadas, é altamente influenciado pela interação entre determinantes virais, como a expressão das oncoproteínas E6 e E7, e determinantes do hospedeiro, incluindo variantes genéticas que regulam a resposta imunitária, o reparo de danos no DNA ou o metabolismo de xenobióticos (Lowy & Schiller, 2020; Zhang et al., 2020).

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

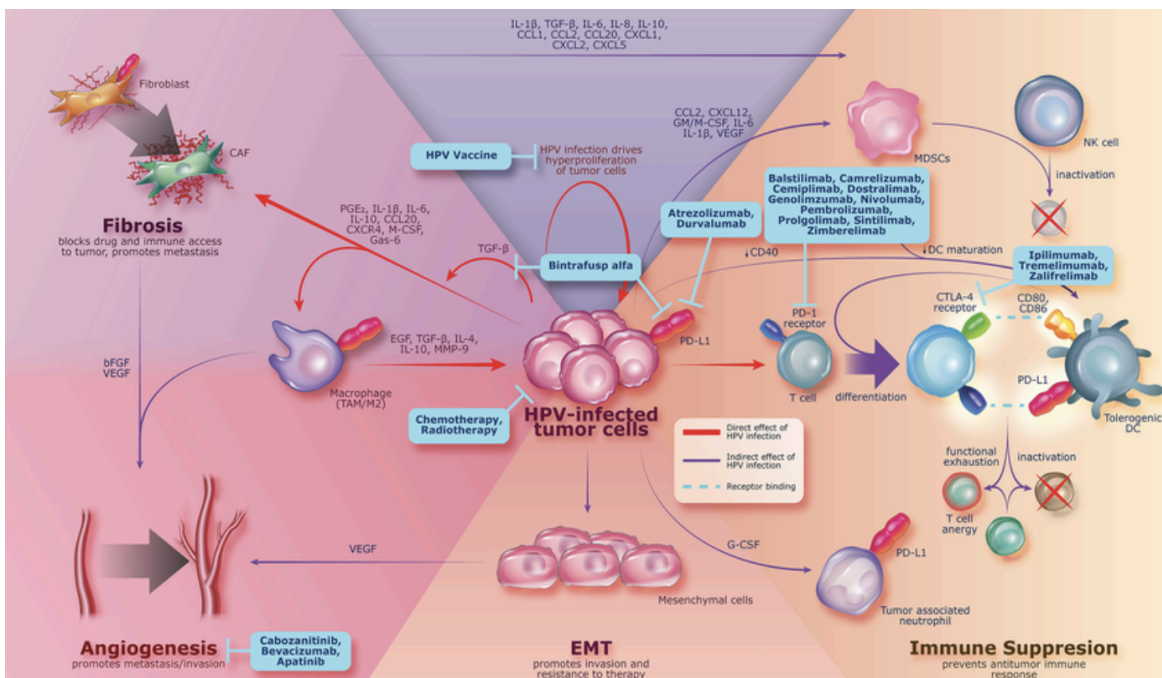


Figura 1 – Progressão da infecção persistente por HPV para a carcinogênese cervical

Representação esquemática da progressão da infecção persistente por HPV para a carcinogênese cervical, evidenciando a interação entre fatores virais, alterações do microambiente tumoral, mecanismos de imunossupressão e processos de progressão neoplásica. Adaptado de Burd, E. L. et al. Persistent HPV infection leading to pathogenesis of cervical cancer by increasing the tumor-promoting microenvironment. 10.3389/fonc.2022.814169

A Figura 1 ilustra, de forma integrada, os principais mecanismos biológicos envolvidos na progressão da infecção persistente por HPV até à carcinogênese cervical.

Do ponto de vista epidemiológico, o cancro cervical permanece um desafio de grande magnitude. Apesar da existência de estratégias eficazes de prevenção primária (vacinação) e secundária (rastreamento citológico e molecular), a doença continua a ser a quarta principal causa de morte por cancro entre mulheres a nível global (Arbyn et al., 2020). Este paradoxo epidemiológico de neoplasia de carácter preventivo, mas persistente em termos de carga global, deve-se sobretudo às marcadas desigualdades no acesso a cuidados de saúde, à implementação tardia de programas de rastreio, a elevadas taxas de abandono do seguimento clínico e a barreiras estruturais que condicionam o diagnóstico precoce (Arbyn et al., 2020). Consequentemente, uma proporção substancial das mulheres é diagnosticada em estádios avançados, onde a abordagem terapêutica implica combinações mais agressivas de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

Esta intensificação terapêutica, embora crucial para o controlo da doença, acarreta um amplo espectro de toxicidades sistémicas e orais que têm relevância direta para a prática da Medicina Dentária. Entre estas, destacam-se as disfunções das glândulas salivares, a mucosite e a xerostomia, que ultrapassam o domínio meramente sintomático e interferem profundamente com a função oral, a nutrição, a comunicação, a saúde periodontal e a qualidade de vida (Jensen et al., 2010; Burket et al., 2020).

À luz deste cenário, torna-se imperativo compreender os mecanismos biológicos que predis põem determinadas pacientes a desenvolver toxicidades mais severas, incluindo a xerostomia induzida por quimioterapia.

A investigação atual sugere que variantes genéticas em genes envolvidos no metabolismo de fármacos e na regulação do stress oxidativo, como os genes da família Glutathione S-Transferase (GSTs) e o gene Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR), podem desempenhar um papel crítico na susceptibilidade individual à toxicidade terapêutica (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024). Explorar esta possibilidade no contexto do cancro do colo do útero constitui, por isso, não apenas uma oportunidade científica, mas uma necessidade clínica, com implicações diretas na personalização do tratamento e na mitigação dos seus efeitos adversos

1.2 Tratamentos do cancro do colo do útero e o papel da quimioterapia

A abordagem terapêutica do cancro do colo do útero é determinada essencialmente pela extensão anatómica da doença ao diagnóstico, pela idade e condição geral da paciente e, em menor escala, por fatores biológicos como o tipo histológico e a presença de comorbilidades que possam condicionar a tolerância ao tratamento. Nos estádios precoces, a cirurgia conservadora ou radical continua a ser o tratamento de escolha, frequentemente associada a excelentes taxas de controlo local e preservação funcional. No entanto, a realidade clínica demonstra que uma proporção substancial de mulheres é diagnosticada em estádios localmente avançados, nos quais a radioterapia concomitante com quimioterapia à base de platina constitui o padrão terapêutico internacionalmente recomendado (Berek & Hacker, 2020; Arbyn et al., 2020).

A quimioterapia, tradicionalmente usada como agente radio-sensibilizador no contexto da quimiorradioterapia, tem assumido um papel progressivamente mais relevante na gestão

sistêmica da doença. O cisplatino permanece o fármaco de referência, dada a sua eficácia comprovada em potenciar o dano ao DNA induzido pela radioterapia e em promover apoptose tumoral (Berek & Hacker, 2020). Contudo o seu perfil de toxicidade, caracterizado por nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e impacto significativo nas mucosas e glândulas salivares, representa um desafio clínico considerável (Jensen et al., 2010). Além do cisplatino, outros agentes, como paclitaxel, topotecano e carboplatino, integram esquemas de tratamento sobretudo em contexto oncológico metastático ou recorrente, reforçando a necessidade de compreender como diferentes combinações farmacológicas influenciam o risco de efeitos adversos orais (Berek & Hacker, 2020).

Do ponto de vista mecanístico, os agentes quimioterapêuticos interferem de forma profunda nos tecidos de rápida renovação, incluindo o epitélio oral e as glândulas salivares. A interrupção mitótica, o aumento do stress oxidativo, a formação de adutos de DNA e a inflamação tecidual convergem para um ambiente biológico altamente vulnerável, no qual se instalam mucosite, hipossalivação e xerostomia (Jensen et al., 2010; Burket et al., 2020). Consequentemente, embora a quimioterapia seja indispensável para o controlo tumoral, o seu impacto sobre a homeostase oral é substancial, afetando tanto a função salivar quanto a integridade mucosa.

Este impacto tende a ser subestimado na prática clínica, apesar de crescentes evidências demonstrarem que alterações do fluxo salivar não só comprometem a saúde oral, mas também agravam a experiência global da doença, dificultam a nutrição, aumentam o risco infeccioso e reduzem a qualidade de vida (Jensen et al., 2010; Burket et al., 2020).

Neste contexto, torna-se evidente que a toxicidade oral não pode ser compreendida apenas como um efeito secundário “inesperado”, mas como uma manifestação previsível, ainda que variável e decorrente da interação entre farmacodinâmica, farmacocinética e vulnerabilidade individual. Esta vulnerabilidade, por sua vez, pode ser parcialmente explicada pela presença de variantes genéticas que afetam o metabolismo dos fármacos e a capacidade de detoxificação celular. Assim, a transição entre o impacto farmacológico esperado e uma resposta tóxica exacerbada pode estar ancorada em determinantes moleculares que modulam a eficiência dos sistemas antioxidantes e das vias metabólicas

responsáveis pela neutralização de agentes citotóxicos (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

1.3 Xerostomia induzida por quimioterapia: definição, mecanismos e impacto clínico

A xerostomia, definida como a percepção subjetiva de boca seca, constitui uma manifestação clínica frequentemente negligenciada no contexto da oncologia, mas que representa uma alteração funcional complexa e multifatorial. Embora seja tradicionalmente associada à radioterapia de cabeça e pescoço, a evidência contemporânea demonstra que a quimioterapia, mesmo quando administrada isoladamente, é capaz de desencadear alterações profundas na fisiologia salivar, conduzindo tanto à redução objetiva do fluxo salivar quanto à sensação subjetiva de secura oral (Hosseini et al., 2024; Jensen et al., 2010).

A dificuldade histórica em reconhecer esta relação decorre do facto da quimioterapia não provocar, à primeira vista, o mesmo grau de dano glandular direto observado na radioterapia. No entanto, investigações clínicas têm demonstrado que agentes citotóxicos utilizados em regimes sistémicos, como cisplatino, carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida e fluoropirimidinas, interferem significativamente no funcionamento das glândulas salivares, através de mecanismos que combinam citotoxicidade direta, stress oxidativo, disfunção neurovegetativa e alteração da homeostase aquosa e eletrolítica (Burket et al., 2020; Diniz et al., 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico, a função salivar é altamente dependente da integridade estrutural e metabólica dos ácinos serosos e mucosos, bem como da regulação neuro-hormonal simpática e parassimpática que coordena a secreção. A quimioterapia induz danos nessas estruturas através de múltiplos mecanismos complementares. Entre eles, destaca-se a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) em níveis superiores à capacidade antioxidante intrínseca das células acinares, promovendo peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e apoptose celular (Paz, 2024; Jain et al., 2023).

Paralelamente, a interferência na síntese proteica, característica de muitos agentes citotóxicos, compromete a produção de componentes salivares essenciais, como enzimas, mucinas e glicoproteínas responsáveis por funções lubrificantes, antimicrobianas e remineralizantes (Jensen et al., 2010).

Além disso, a quimioterapia afeta de forma significativa o microambiente tecidual e vascular das glândulas salivares. A inflamação sistêmica induzida pelo tratamento altera a permeabilidade vascular, reduz a microcirculação glandular e favorece um estado de hipo função transitória ou prolongada. Estudos clínicos observacionais demonstram que uma proporção substancial das pacientes submetidas a quimioterapia sistêmica, mesmo na ausência de radioterapia concomitante, relata xerostomia e apresenta hipossalivação mensurável, particularmente durante ciclos terapêuticos com cisplatino e taxanos, reforçando que a toxicidade oral não é exclusiva das terapias loco-regionais (Diniz et al., 2025; INCA/RBC, 2024).

A relevância clínica da xerostomia transcende a sensação desconfortável de boca seca. Esta condição compromete funções fisiológicas fundamentais, como mastigação, deglutição, gustação e fala, além de alterar o ecossistema microbiano oral e predispor ao desenvolvimento de candidíase, cárie dentária e doença periodontal (Burket et al., 2020). A saliva desempenha um papel indispensável na defesa antimicrobiana, na lubrificação dos tecidos orais e na manutenção do pH bucal; assim, a sua redução ou alteração qualitativa cria um ambiente propício à deterioração da saúde oral, particularmente em pacientes oncológicos imunocomprometidos (Jensen et al., 2010).

Importa sublinhar que a severidade da xerostomia apresenta grande variabilidade inter-individual, sugerindo que fatores biológicos intrínsecos desempenham um papel determinante na forma como cada paciente responde ao insulto quimioterápico. Neste contexto, emergem como áreas prioritárias de investigação os genes envolvidos no metabolismo de fármacos, na defesa antioxidante e na resposta inflamatória. Entre estes, destacam-se os polimorfismos da família Glutathione S-Transferase (GSTs) e o gene MTHFR, cuja atividade influencia o metabolismo do folato, a síntese de nucleótidos e a capacidade de reparação celular (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

A hipótese de que variantes genéticas nestes genes possam predispor a disfunção salivar induzida por quimioterapia surge, assim, como uma extensão lógica da interação entre a farmacogenética e a toxicidade oral, uma interação ainda pouco explorada no contexto do cancro do colo do útero, mas com elevado potencial clínico.

1.4. Relevância na Medicina Dentária

A interseção entre oncologia e Medicina Dentária tem vindo a adquirir crescente importância à medida que se reconhece que as terapias antineoplásicas, embora indispensáveis ao controlo tumoral, exercem impacto profundo sobre a cavidade oral e as suas estruturas anexas. A xerostomia induzida por quimioterapia, juntamente com hipossalivação, mucosite e alterações da microbiota oral, representa um dos principais determinantes da morbidade oral em pacientes oncológicos, afetando não apenas a sintomatologia, mas também a progressão de doenças orais e o sucesso de intervenções terapêuticas subsequentes (Jensen et al., 2010; Burket et al., 2020).

Do ponto de vista funcional, a saliva constitui um elemento central da homeostase oral. A sua composição complexa, que integra enzimas, glicoproteínas, imunoglobulinas, eletrólitos e fatores de crescimento, permite-lhe atuar como lubrificante, tampão, agente antimicrobiano e veículo para processos essenciais como a gustação, a deglutição e a remineralização dentária (Burket et al., 2020). A redução significativa do fluxo salivar, frequentemente observada durante ciclos de quimioterapia, compromete cada uma destas funções, criando um ambiente fisiopatológico que favorece a deterioração acelerada dos tecidos moles e duros, bem como o desenvolvimento de infeções oportunistas, nomeadamente por *Candida* spp. (Jensen et al., 2010).

A acentuada diminuição da capacidade tampão e da depuração salivar, por sua vez, aumenta o risco de cárie rampante, erosão dentária e exacerbação da doença periodontal, condições já de si amplificadas pelo estado inflamatório sistémico característico do doente oncológico (Burket et al., 2020; Hosseini et al., 2024).

No contexto da Medicina Dentária, a relevância clínica da xerostomia transcende a mera gestão sintomática. A abordagem adequada desta condição exige a identificação precoce de pacientes em risco, a implementação de estratégias preventivas individualizadas e a coordenação interdisciplinar com equipas médicas. A variabilidade inter-individual observada na severidade da xerostomia sugere que fatores biológicos intrínsecos, incluindo determinantes genéticos, desempenham um papel decisivo na resposta aos agentes citotóxicos (Jain et al., 2023). Esta compreensão reforça a necessidade de integrar

princípios de Medicina Personalizada na prática odontológica, permitindo antecipar complicações, otimizar cuidados e minimizar os efeitos adversos orais.

Para além disso, a cavidade oral pode servir como um importante indicador biológico da tolerância sistémica ao tratamento oncológico. Alterações salivares refletem, frequentemente, perturbações metabólicas e inflamatórias sistémicas, sendo consideradas manifestações periféricas de fenómenos biológicos complexos desencadeados pela quimioterapia (Hosseini et al., 2024). A hipótese de que polimorfismos genéticos, particularmente nos genes GSTs, responsáveis pela destoxificação celular e neutralização de espécies reativas de oxigénio, e no gene MTHFR, central no metabolismo do folato e na síntese de nucleótidos, possam modular a suscetibilidade à xerostomia representa um avanço conceptual significativo na compreensão da toxicidade oral (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

Este enquadramento abre caminho a abordagens preventivas mais eficazes, bem como ao desenvolvimento de modelos preditivos capazes de identificar pacientes com maior risco de desenvolver disfunções salivares durante o tratamento. Deste modo, a investigação sobre a relação entre polimorfismos genéticos e xerostomia induzida por quimioterapia não constitui apenas uma questão académica, mas uma necessidade prática, com implicações diretas no planeamento terapêutico, na promoção da saúde oral e na qualidade de vida das pacientes com cancro do colo do útero.

Ao integrar conhecimentos de farmacogenética, biologia salivar e oncologia ginecológica, a presente revisão narrativa pretende contribuir para uma compreensão mais abrangente e multidimensional deste fenómeno, oferecendo fundamentos para uma intervenção clínica mais precisa e personalizada no âmbito da Medicina Dentária.

1.5. A família dos genes Glutathione S-Transferase (GSTs) e os polimorfismos de interesse

A família das Glutathione S-Transferases (GSTs) compreende um conjunto de enzimas de fase II envolvidas nos mecanismos de detoxificação celular, desempenhando um papel central na neutralização de espécies reativas de oxigénio (ROS) e no metabolismo de xenobióticos, incluindo diversos agentes quimioterapêuticos. Estas enzimas catalisam a conjugação da glutathione reduzida a compostos eletrofílicos, facilitando a sua eliminação e

protegendo as células contra danos oxidativos e genotóxicos (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

No contexto oncológico, a relevância biológica das GSTs torna-se particularmente evidente, uma vez que a quimioterapia está associada a um aumento significativo do stress oxidativo e à formação de metabólitos potencialmente tóxicos. A capacidade individual de neutralizar estes compostos influencia diretamente a extensão do dano tecidular, a resposta inflamatória local e a tolerância global ao tratamento, contribuindo para a variabilidade interindividual observada na toxicidade induzida por quimioterapia (Zhang et al., 2020).

Entre os polimorfismos mais amplamente estudados destacam-se os génotipos nulos dos genes GSTM1 e GSTT1, resultantes de deleções genómicas completas que conduzem à ausência de atividade enzimática, bem como o polimorfismo Ile105Val do gene GSTP1, associado a alterações na afinidade da enzima pelos seus substratos. Estas variantes genéticas têm sido relacionadas com maior stress oxidativo, aumento da inflamação tecidular e maior risco de efeitos adversos associados à quimioterapia, incluindo toxicidades mucosas e sistémicas (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

No que respeita à cavidade oral, a redução da capacidade de detoxificação celular pode comprometer a integridade das glândulas salivares e da mucosa oral, favorecendo o desenvolvimento de hipossalivação e xerostomia. A saliva, enquanto fluido biologicamente ativo e sensível a alterações metabólicas sistémicas, reflete de forma particularmente clara os efeitos do stress oxidativo e da toxicidade farmacológica, tornando-se um marcador funcional relevante da tolerância individual ao tratamento oncológico (Burket et al., 2020).

Deste modo, a análise dos polimorfismos GSTM1, GSTT1 e GSTP1 assume especial pertinência no estudo da variabilidade interindividual da resposta à quimioterapia em pacientes com cancro do colo do útero. Este enquadramento fundamenta a abordagem farmacogenética adotada na presente revisão integrativa e sustenta a relevância clínica da análise desenvolvida nos capítulos subsequentes, particularmente no contexto da Medicina Dentária oncológica e da medicina personalizada.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Capítulo 2 – Quimioterapia no cancro do colo do útero e mecanismos de toxicidade oral

2.1 Tratamentos quimioterapêuticos utilizados no cancro do colo do útero

A quimioterapia desempenha um papel central no tratamento do cancro do colo do útero, sobretudo nos estádios localmente avançados, em que é frequentemente administrada de forma concomitante à radioterapia. O tratamento mais frequentemente utilizado baseia-se na cisplatina, um agente radiosensibilizador, que potencia o dano no DNA das células tumorais, contribuindo positivamente no controlo da doença e na sobrevivência global. (Epstein et al., 2012; Diniz et al., 2024). A cisplatina é geralmente administrada em baixas doses semanais, devido à sua eficácia comprovada e a um perfil de toxicidade considerado aceitável no contexto ginecológico oncológico (Epstein et al., 2012).

Além da cisplatina isolada, alguns protocolos incluem combinações com paclitaxel ou carboplatina, particularmente em estádios avançados ou em situações de recidiva. O paclitaxel interfere na dinâmica dos microtúbulos e intensifica a resposta apoptótica, enquanto a carboplatina, embora geralmente menos nefrotóxica do que a cisplatina, mantém um potencial semelhante de indução de stress oxidativo e de efeitos adversos sistémicos (Diniz et al., 2024). Em termos de toxicidade oral e salivar, a cisplatina e outros agentes antineoplásicos amplamente utilizados, como o 5-fluorouracilo e o metotrexato, têm sido associados a hipossalivação, mucosite e sensação de boca seca, refletindo o impacto global da quimioterapia sobre os tecidos de renovação rápida (Diniz et al., 2024; Jensen et al., 2010).

Do ponto de vista clínico, estes tratamentos quimioterapêuticos, independentemente das combinações, partilham um mecanismo comum que ajuda a explicar grande parte dos efeitos adversos observados na cavidade oral: o aumento do stress oxidativo e a inflamação tecidular. A formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), a disfunção mitocondrial e a ativação de vias pró-inflamatórias são descritas como vias centrais na patogénese da toxicidade oral relacionada com quimioterapia (Hosseini et al., 2024; Jensen et al., 2010). Esta via final comum estabelece a ponte conceptual com a xerostomia e com o possível

papel modulador dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR, cuja função está diretamente ligada ao metabolismo antioxidante e à homeostase celular.

2.2 Mecanismos de ação e formação de espécies reativas de oxigénio (ROS)

A ação dos principais agentes quimioterapêuticos utilizados no cancro do colo do útero converge para um efeito central: o aumento do stress oxidativo intracelular. A cisplatina, em particular, liga-se ao DNA e forma adutos que interferem com a replicação e transcrição, desencadeando apoptose. Para além deste efeito direto, a cisplatina e outros citotóxicos podem induzir disfunção mitocondrial, reduzindo a capacidade das células em manter o equilíbrio redox e levando à produção exacerbada de ROS (Hosseini et al., 2024; Epstein et al., 2012).

O excesso de ROS resulta num ciclo de lesão celular progressiva. Proteínas, lípidos e ácidos nucleicos tornam-se alvos de oxidação, comprometendo funções estruturais e metabólicas essenciais. Este ambiente pró-oxidante não afeta apenas células tumorais: células normais de elevada atividade metabólica, como as epiteliais e glandulares da cavidade oral, tornam-se igualmente vulneráveis (Jensen et al., 2010). A presença contínua de ROS associa-se a dano cumulativo, inflamação local e redução da capacidade regenerativa dos tecidos, contribuindo para a instalação de hipofunção glandular e alterações da mucosa (Hosseini et al., 2024; Jensen et al., 2010).

Nas glândulas salivares, a agressão oxidativa e inflamatória compromete particularmente as células acinares, responsáveis pela produção de saliva. Estudos em contextos oncológicos demonstram que terapias citotóxicas podem reduzir o fluxo salivar, alterar a composição da saliva e favorecer a instalação de xerostomia, mesmo em doentes tratados para neoplasias fora da região da cabeça e pescoço (Wilberg et al., 2014; Hong et al., 2009). Essas observações reforçam a ideia de que a quimioterapia sistémica, por meio do stress oxidativo, tem impacto relevante na função salivar (Jensen et al., 2010).

Neste contexto, diferenças inter-individuais na capacidade de neutralizar ROS, influenciadas por variações genéticas em genes antioxidantes e no metabolismo do folato, podem explicar a variabilidade na intensidade dos efeitos adversos orais entre doentes expostos a regimes semelhantes de tratamento. Esta hipótese será explorada em profundidade no Capítulo 4, à luz dos polimorfismos GSTM1, GSTT1, GSTP1 e MTHFR.

2.3 Toxicidade oral induzida por quimioterapia: efeitos na mucosa e nas glândulas salivares

A cavidade oral é um dos locais mais frequentemente afetados pelos efeitos adversos da quimioterapia, dado o seu elevado dinamismo celular e a presença de tecidos altamente sensíveis ao stress oxidativo. A mucosa oral, caracterizada por uma taxa de renovação celular muito rápida, torna-se particularmente vulnerável à ação de agentes que interferem com a síntese de DNA e com os processos de reparação. Clinicamente, este impacto traduz-se em manifestações como eritema, dor, ulceração, mucosite e alteração da integridade epitelial, frequentemente descritas em doentes submetidos a quimioterapia sistémica (Epstein et al., 2012; Athanasios et al., 2017).

As glândulas salivares constituem outro alvo crítico da toxicidade associada à terapêutica antineoplásica. Revisões recentes apontam que a quimioterapia pode contribuir para hipossalivação e xerostomia, quer por efeitos diretos citotóxicos sobre o parênquima glandular, quer por mecanismos indiretos mediados por inflamação, alterações vasculares e modificações do microbioma oral (Hosseini et al., 2024; Diniz et al., 2024). Estes processos podem comprometer a função das células acinares e ductais, reduzindo o volume de saliva produzido e alterando as suas propriedades físico-químicas.

A hipossalivação resultante afeta processos fundamentais, como a lubrificação oral, a formação do bolo alimentar, a proteção das mucosas e o controlo microbiano. Consequentemente, os doentes apresentam frequentemente um quadro clínico caracterizado por xerostomia, disfagia, alterações do paladar, dificuldade na fala, maior predisposição para cárie de progressão rápida, candidíase e outras infeções oportunistas (Jensen et al., 2010; Avşar et al., 2007; Hong et al., 2009). Para o médico dentista, estas alterações assumem particular relevância, pois implicam a necessidade de vigilância aumentada, estratégias preventivas específicas e um plano de acompanhamento individualizado (Epstein et al., 2012).

É precisamente nesta interseção entre a toxicidade glandular induzida pela quimioterapia e a resposta individual do doente que os polimorfismos genéticos se tornam relevantes. Diferenças na capacidade de detoxificação de metabolitos reativos ou na regulação do

metabolismo do folato podem contribuir para explicar por que motivo alguns doentes desenvolvem xerostomia mais intensa ou persistente do que outros sujeitos a regimes terapêuticos semelhantes. Esta perspetiva integra o racional para a análise aprofundada dos genes GSTs e MTHFR apresentada no Capítulo 4.

2.4 Relação entre quimioterapia, stress oxidativo e dano glandular: ponte para os polimorfismos GST e MTHFR

A relação entre quimioterapia e disfunção das glândulas salivares é amplamente mediada pelo stress oxidativo, que atua como mecanismo central na lesão do tecido glandular. Agentes como a cisplatina promovem a geração excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS), comprometendo a integridade mitocondrial e desencadeando cascatas de dano oxidativo que afetam células epiteliais e acinares (Hosseini et al., 2024). Este ambiente pró-oxidante reduz a capacidade de regeneração tecidual, altera vias metabólicas essenciais e contribui para a instalação de inflamação crónica de baixo grau, um fenómeno descrito como determinante para o desenvolvimento de hipofunção salivar (Diniz et al., 2024).

Além do dano direto, o stress oxidativo interfere na homeostase dos tecidos glandulares, alterando o funcionamento das células ductais e a composição da saliva. Estudos clínicos e experimentais demonstram que a quimioterapia pode reduzir o fluxo salivar basal e estimular alterações qualitativas que comprometem as propriedades lubrificantes e antimicrobianas da saliva (Jensen et al., 2010; Wilberg et al., 2014). Estas alterações favorecem a instalação de xerostomia, cárie de progressão rápida, infeções fúngicas e instabilidade da microbiota oral, complicações frequentemente reportadas durante e após o tratamento (Jensen et al., 2010; Avşar et al., 2007).

É neste contexto fisiopatológico que os polimorfismos genéticos assumem particular relevância. A capacidade individual de neutralizar ROS depende fortemente da eficiência de enzimas antioxidantes, incluindo aquelas codificadas pelos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1. A ausência ou redução da atividade destas enzimas, como ocorre em indivíduos com genótipos nulos ou variantes menos funcionais, pode amplificar o dano glandular induzido pelos citotóxicos, resultando em maior predisposição para hipossalivação e xerostomia (Diniz et al., 2024). Do mesmo modo, alterações na via do folato, influenciadas

por variantes do gene MTHFR, podem comprometer a síntese de DNA e a reparação tecidual, exacerbando o impacto do stress oxidativo sobre glândulas salivares submetidas a agressão contínua (Hosseini et al., 2024).

Assim, a interação entre quimioterapia, stress oxidativo e vulnerabilidade glandular estabelece o racional biológico para investigar o papel dos polimorfismos GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida pelo tratamento oncológico. Esta ponte conceptual fundamenta os resultados apresentados no Capítulo 4, reforçando a hipótese de que a variabilidade genética pode desempenhar um papel determinante na intensidade e persistência da toxicidade oral.

2.5 Justificação biológica para o estudo dos polimorfismos GSTs e MTHFR

A variabilidade individual na resposta à quimioterapia tem sido amplamente atribuída a diferenças genéticas que influenciam mecanismos de detoxificação, reparação celular e metabolismo folato-dependente. No contexto da toxicidade oral e da xerostomia induzida por quimioterapia, esta variabilidade torna-se particularmente relevante, uma vez que os tecidos da cavidade oral, incluindo mucosa e glândulas salivares, apresentam elevada suscetibilidade ao stress oxidativo e às alterações metabólicas induzidas pelos citotóxicos (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024).

Os genes GSTs (GSTM1, GSTT1 e GSTP1) codificam enzimas essenciais na conjugação de metabolitos reativos com glutathiona, constituindo uma das principais defesas celulares contra ROS e compostos derivados de fármacos citotóxicos. A ausência das isoformas GSTM1 ou GSTT1, resultado de genótipos nulos, reduz significativamente a capacidade antioxidante e pode amplificar o dano celular induzido por agentes como a cisplatina, aumentando a vulnerabilidade das glândulas salivares (Diniz et al., 2024). Além disso, variantes menos funcionais de GSTP1 podem alterar a eficiência de detoxificação, contribuindo para maior acumulação de ROS e inflamação tecidual (Hosseini et al., 2024).

Por outro lado, o gene MTHFR desempenha um papel central no metabolismo do folato, influenciando a metilação do DNA e a síntese de nucleótidos. Polimorfismos como C677T e A1298C reduzem a atividade enzimática e podem comprometer a capacidade de reparação tecidual em ambientes de elevado stress oxidativo, como aquele induzido pela

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

quimioterapia. Estudos sugerem que tais variantes podem contribuir para maior sensibilidade glandular e atraso na recuperação funcional após agressão citotóxica (Diniz et al., 2024; Hosseini et al., 2024).

Assim, a análise integrada dos polimorfismos GSTs e MTHFR é biologicamente fundamentada e clinicamente relevante. Estes marcadores genéticos oferecem uma explicação plausível para a heterogeneidade observada na intensidade da xerostomia entre doentes submetidos ao mesmo regime quimioterápico. A identificação de variantes de risco pode, no futuro, contribuir para estratégias de monitorização personalizada, prevenção da toxicidade oral e otimização de cuidados em Medicina Dentária, reforçando a importância da abordagem multidisciplinar no tratamento do cancro do colo do útero.

Capítulo 3 - Metodologia

A relação entre o efeito da quimioterapia nas disfunções salivares em pacientes com cancro do colo do útero e a presença de polimorfismos de genes da família das Glutathionas S-Transferases permanece uma área de conhecimento subexplorada, apesar de o impacto clínico da hipossalivação e da xerostomia ser amplamente reconhecido na literatura oncológica e odontológica (Jensen et al., 2010; Burket et al., 2020). Embora existam evidências consolidadas de que agentes citotóxicos interferem na integridade e funcionalidade das glândulas salivares, a amplitude desta toxicidade apresenta variação interindividual marcada, sugerindo que fatores moleculares intrínsecos modulam a suscetibilidade a esses efeitos adversos (Hosseini et al., 2024).

Entre os candidatos mais promissores encontram-se os polimorfismos dos genes da família Glutathionas S-Transferase (GSTs), fundamentais para a neutralização de espécies reativas de oxigénio e para o metabolismo de xenobióticos; e o gene MTHFR, cuja atividade enzimática condiciona o metabolismo do folato, a síntese de nucleótidos e a capacidade celular de reparo de danos no DNA (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

Não obstante o reconhecimento do papel destes genes na toxicidade geral da quimioterapia, permanece pouco claro em que medida os seus polimorfismos influenciam especificamente o desenvolvimento de xerostomia em pacientes submetidas a tratamento do cancro cervical. A ausência de sínteses integrativas focadas nesta interseção entre: farmacogenética, função salivar e oncologia ginecológica, representa uma lacuna científica evidente, com repercussões diretas na prática clínica (Huang et al., 2023). Este vazio conceptual limita a capacidade de antecipar quais pacientes apresentam maior risco de desenvolver disfunções salivares, comprometendo tanto a personalização dos cuidados como a implementação de estratégias preventivas adequadas.

Neste contexto, formula-se o seguinte problema de investigação, que orienta a presente revisão integrativa:

Em que medida os polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR influenciam o risco de desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero?

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

A partir deste problema central, emergem os seguintes objetivos específicos, concebidos para estruturar a análise crítica da literatura e integrar dimensões genéticas, fisiopatológicas e clínicas:

1. Identificar e caracterizar os estudos que avaliaram a associação entre polimorfismos dos genes GSTs (GSTM1, GSTT1, GSTP1) e toxicidades orais induzidas por quimioterapia, incluindo hipossalivação, xerostomia e mucosite, independentemente do tipo tumoral, quando os mecanismos envolvidos forem comparáveis.
2. Avaliar a evidência existente relativa ao papel dos polimorfismos C677T e A1298C do gene MTHFR na modulação da toxicidade da quimioterapia, com especial atenção para danos tecidulares e processos inflamatórios que possam repercutir sobre a função salivar.
3. Reunir e sintetizar estudos clínicos que documentem a ocorrência de xerostomia e hipossalivação em pacientes submetidas a quimioterapia, com ou sem radioterapia concomitante, de modo a estabelecer o enquadramento fisiopatológico que justifica a investigação genética. Interpretar criticamente os resultados, identificando convergências, divergências e lacunas na literatura, bem como as implicações clínicas e científicas da potencial relação entre farmacogenética e toxicidade salivar no tratamento do cancro.
4. Propor caminhos futuros para investigação, nomeadamente abordagens farmacogenéticas integradas, estudos clínicos multicêntricos e modelos preditivos capazes de antecipar a suscetibilidade à xerostomia com base em marcadores genéticos

Ao perseguir estes objetivos, esta revisão integrativa pretende contribuir para um entendimento mais profundo da variabilidade individual na resposta à quimioterapia, reforçando a importância de uma abordagem verdadeiramente personalizada no acompanhamento odontológico de pacientes com cancro do colo do útero.

A presente revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar, de forma ampla e crítica, a evidência disponível sobre a influência dos polimorfismos dos genes GSTs e

MTHFR na suscetibilidade à xerostomia induzida por quimioterapia no cancro do colo do útero. A natureza multifatorial desta toxicidade oral, resultante da interação entre fatores farmacológicos, biológicos e genéticos, justifica a escolha de uma metodologia integrativa, uma vez que esta permite a inclusão simultânea de estudos clínicos, genéticos, observacionais e revisões de literatura, oferecendo uma visão abrangente e multidimensional do fenómeno.

A revisão integrativa, conforme descrito por Whittmore e Knafl (2005), distingue-se pela capacidade de integrar resultados de estudos metodologicamente heterogêneos, ampliando a compreensão de fenómenos clínicos complexos e permitindo a identificação de lacunas científicas relevantes. Esta abordagem mostra-se particularmente adequada para áreas emergentes de investigação, nas quais a evidência disponível é fragmentada e dispersa por diferentes tipos de desenho de estudo.

A condução desta revisão seguiu, de forma complementar, as recomendações metodológicas propostas por Arksey e O'Malley (2005) para scoping reviews, bem como as diretrizes PRISMA-ScR, assegurando rigor, transparência e reprodutibilidade em todas as etapas do processo. A utilização destes referenciais teve como objetivo estruturar a pesquisa, clarificar o escopo da revisão e documentar de forma sistemática o processo de seleção e síntese da literatura, sem descaracterizar a natureza integrativa do estudo.

A pergunta de investigação foi estruturada segundo a estratégia PCC (População, Conceito e Contexto), da seguinte forma:

População – mulheres submetidas a tratamento para cancro do colo do útero ou pacientes oncológicas expostas a quimioterapia;

Conceito – polimorfismos nos genes GSTs (GSTM1, GSTT1, GSTP1) e MTHFR (C677T, A1298C) e toxicidade oral, particularmente xerostomia;

Contexto – tratamento quimioterapêutico em oncologia, com foco em efeitos adversos orais. Esta formulação permitiu definir com precisão o foco da pesquisa e orientar a seleção de descritores, critérios de inclusão e estratégias de síntese dos dados.

A estratégia de pesquisa foi delineada com o objetivo de garantir uma identificação abrangente da literatura relevante e minimizar vieses de seleção. A pesquisa foi conduzida

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

em bases de dados amplamente reconhecidas na área biomédica – PubMed, SciELO, PubMed Central (PMC), Frontiers e MDPI – selecionadas por permitirem acesso a estudos clínicos, genéticos e revisões de elevada qualidade metodológica, com disponibilidade integral do texto, conforme exigido pelo projeto.

A definição dos descritores resultou da combinação entre termos MeSH/DeCS e palavras-chave livres, organizadas em três eixos fundamentais: (1) função salivar e xerostomia; (2) quimioterapia e tratamento oncológico; (3) polimorfismos genéticos dos genes GSTs e MTHFR.

As combinações booleanas foram construídas de modo a maximizar a sensibilidade da busca, mantendo especificidade suficiente para evitar a inclusão de estudos sem relevância direta para os objetivos da revisão.

A seguir em formato tabular, permitindo a replicação integral do processo. A tabela 1 apresenta a estratégia de pesquisa e resume os critérios de inclusão e exclusão definidos para esta revisão integrativa, permitindo delimitar o corpo de evidência analisado e assegurar consistência com a pergunta de investigação. Estes critérios contemplam população, tipo de estudo, intervenções, fenómenos observados e disponibilidade de texto integral, alinhando-se com as boas práticas de seleção de estudos em revisões integrativas e scoping reviews.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Tabela 1 – Estratégia de Pesquisa Bibliográfica

Base de dados	Descritores/MeSH/DeCS	Combinações booleanas	Período
PubMed	“xerostomia”, “salivary gland dysfunction”, “chemotherapy”, “antineoplastic agents”, “GSTM1”, “GSTT1”, “GSTP1”, “MTHFR”, “C677T”, “A1298C”, “uterine cervical neoplasms”	(“xerostomia” OR “salivary gland dysfunction”) AND (“chemotherapy” OR “antineoplastic agents”) AND (“GST” OR “GSTM1” OR “GSTT1” OR “GSTP1” OR “MTHFR” OR “C677T” OR “A1298C”) AND (“cervical cancer” OR “uterine cervical neoplasms”)	2020-2025
SciELO	“xerostomia”, “hipossalivação”, “quimioterapia”, “polimorfismos genéticos”	(“xerostomia” OR “hipossalivação”) AND (“quimioterapia”) AND (“polimorfismos genéticos”)	2020-2025
PMC	“chemotherapy toxicity”, “oral mucositis”, “salivary dysfunction”, “GST polymorphism”, “MTHFR polymorphism”	(“chemotherapy toxicity” AND “salivary dysfunction”) OR (“GST polymorphism” OR “MTHFR polymorphism”)	2020-2025
Frontiers/MDPI	“oral toxicity”, “pharmacogenetics”, “GST”, “MTHFR”, “salivary gland”	(“pharmacogenetics” AND “oral toxicity”) AND (“GST” OR “MTHFR”)	2020-2025

Legenda: GSTs = Glutathione S-transferases; MTHFR = Metilenotetrahidrofolato redutase; 5-FU = 5-fluorouracilo.

Referências: Whittemore & Knafl, 2005; Tricco et al., 2018; Hosseini et al., 2024; Diniz et al., 2025.

A definição dos critérios de inclusão e exclusão constituiu uma etapa central para garantir a pertinência, consistência e foco da presente revisão integrativa. Considerando a natureza multidimensional da questão de investigação, envolvendo genética, toxicidade oral e tratamento oncológico, os critérios foram concebidos de modo a abranger estudos que

contribuíssem de forma direta para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e determinantes genéticos associados à xerostomia induzida por quimioterapia. Paralelamente, privilegiou-se a seleção de estudos com metodologia claramente descrita, população humana, relevância clínica e disponibilidade em texto integral, assegurando transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico, em consonância com as recomendações para revisões integrativas e scoping reviews (Whittemore & Knafl, 2005; Arksey & O'Malley, 2005).

Os critérios de inclusão foram definidos com base em três dimensões principais. A primeira dimensão, população, incluiu mulheres com cancro do colo do útero submetidas a quimioterapia, bem como pacientes oncológicas tratadas com regimes quimioterapêuticos sistêmicos cujos mecanismos de toxicidade oral fossem fisiopatologicamente comparáveis. Esta opção metodológica permitiu ampliar o corpo de evidência disponível, sem comprometer a coerência biológica da análise. A segunda dimensão, conceito, abrangeu estudos que investigaram toxicidade oral induzida por quimioterapia, incluindo hipossalivação, xerostomia e alterações funcionais das glândulas salivares, bem como a presença de polimorfismos nos genes GSTs (GSTM1, GSTT1, GSTP1) e MTHFR (C677T, A1298C). A terceira dimensão, tipo de estudo, permitiu a inclusão de estudos clínicos, observacionais, genéticos, revisões narrativas e revisões sistemáticas, desde que apresentassem dados relevantes para os objetivos da presente revisão integrativa.

Os critérios de exclusão foram estabelecidos com o intuito de minimizar vieses conceptuais, metodológicos e clínicos. Foram excluídos estudos centrados exclusivamente em radioterapia de cabeça e pescoço, em efeitos tardios não relacionados com quimioterapia ou em populações não comparáveis ao contexto oncológico analisado. Adicionalmente, foram excluídos trabalhos realizados em modelos animais ou *in vitro*, estudos sem acesso ao texto integral, publicações sem descrição metodológica adequada e artigos cujo foco principal não permitisse estabelecer uma relação plausível entre quimioterapia, toxicidade oral e variabilidade genética.

A síntese dos critérios de inclusão e exclusão definidos para esta revisão integrativa encontra-se na tabela 2, A tabela resume os critérios de inclusão e exclusão definidos para esta revisão integrativa, permitindo delimitar o corpo de evidência analisado e assegurar

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

consistência com a pergunta de investigação. Estes critérios contemplam população, tipo de estudo, intervenções, fenómenos observados e disponibilidade de texto integral, alinhando-se com as boas práticas de seleção de estudos em revisões integrativas e scoping reviews.

Tabela 2 – Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos clínicos, genéticos, observacionais, revisões e meta-análises relevantes para toxicidade oral induzida por quimioterapia.	Estudos exclusivamente sobre radioterapia sem componente quimioterápico.
Populações humanas, adultas ou pediátricas, submetidas a quimioterapia com impacto documentado sobre glândulas salivares ou mucosa oral.	Estudos em modelos animais ou in vitro sem validação clínica.
Investigação envolvendo polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1, GSTP1, MTHFR C677T e MTHFR A1298C.	Estudos cujo foco genético não inclua GSTs ou MTHFR e que não abordem toxicidade oral.
Estudos que avaliem xerostomia, hipossalivação, mucosite ou disfunção salivar associadas à quimioterapia.	Estudos sobre xerostomia de etiologia não oncológica (ex.: síndrome de Sjögren, fármacos psiquiátricos, envelhecimento).
Artigos com texto integral disponível em bases aprovadas (PubMed, SciELO, PMC, MDPI, Frontiers).	Artigos sem acesso em texto integral, teses não publicadas ou literatura cinzenta.
Período de publicação: 2000–2025.	Estudos anteriores a 2000, exceto quando citados apenas como suporte histórico.
Idiomas aceites: inglês, português ou espanhol.	Idiomas não compreensíveis que impossibilitem análise crítica.

Legenda: GSTs = Glutathione S-transferases; MTHFR = Metilenotetrahidrofolato redutase; 5-FU = 5-fluorouracilo.

Referências: Whitemore & Knafl, 2005; Tricco et al., 2018; Hosseini et al., 2024; Diniz et al., 2025.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Na tabela 3 apresenta-se as etapas completas de seleção dos estudos segundo as diretrizes PRISMA-ScR, descrevendo cada etapa do processo: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Este modelo assegura transparência metodológica e permite compreender de que forma o corpo final de evidência (9 estudos CORE) foi constituído.

Tabela 3 – Etapas de seleção dos estudos de (baseadas nas guidelines do PRISMA-ScR)

Etapa PRISMA-ScR	Número de registos	Descrição
Identificação	124	Registos identificados nas bases de dados em PubMed, SciELO, PMC, Frontiers e MDPI.
Remoção de duplicados	38	Registos duplicados removidos antes da fase de triagem.
Registos após remoção de duplicados	86	Registos únicos submetidos à triagem por título e resumo
Triagem (título e resumo)	56	Registos excluídos por irrelevância temática ou ausência de dados sobre toxicidade oral, xerostomia ou polimorfismos genéticos.
Elegibilidade (texto integral)	30	Estudos avaliados integralmente segundo critérios de inclusão e exclusão.
Excluídos após leitura completa	21	Estudos excluídos por foco exclusivo em radioterapia, ausência de análise genética ou população não comparável
Incluídos na síntese final	9	Estudos CORE incluídos na revisão integrativa, com dados sobre quimioterapia, toxicidade oral e polimorfismos GST/MTHFR.

Legenda: PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Scoping Review; GSTs = Glutathione S-transferases; MTHFR = Metilenotetrahidrofolato redutase
Referências: Tricco et al., 2018; Arksey & O'Malley, 2005; Whitemore & Knafel, 2005.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

A revisão integrativa incluiu fontes empíricas indexadas em bases de dados (relatórios de estudos clínicos, observacionais e genéticos), das quais foram extraídos os registros incluídos na triagem estruturada apresentada no fluxo baseado no PRISMA-ScR. Este processo teve como objetivo identificar os estudos nucleares diretamente relacionados com a questão de investigação. Livros e capítulos teóricos de referência, bem como artigos de natureza mecanicista e conceptual, foram posteriormente utilizados como literatura de suporte para contextualização teórica, fisiopatológica e clínica dos resultados, não sendo contabilizados como registros no processo de seleção baseada no PRISMA-ScR. Esta abordagem é consistente com a metodologia de revisões integrativas, permitindo a integração de evidência empírica e literatura de enquadramento sem comprometer o rigor, a transparência e a reprodutibilidade do processo de seleção dos estudos principais.

Após a seleção final dos estudos incluídos, procedeu-se à extração dos dados relevantes com recurso a uma matriz de dados previamente estruturada. Para cada artigo foram recolhidas informações relativas aos autores, ano de publicação, desenho do estudo, população analisada, tipo de cancro, regime quimioterápico, genes e polimorfismos avaliados, bem como os principais outcomes relacionados com toxicidade oral, disfunção salivar e xerostomia.

A organização da matriz permitiu uma análise comparativa entre os estudos, facilitando a identificação de padrões, convergências e divergências nos resultados reportados. Dada a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, não foi possível realizar síntese quantitativa; assim, os resultados foram integrados através de uma síntese narrativa, privilegiando a interpretação crítica dos achados à luz dos mecanismos fisiopatológicos e farmacogenéticos descritos na literatura. Esta abordagem possibilitou uma compreensão integrada do papel dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR na modulação da toxicidade induzida por quimioterapia, em particular no que respeita à disfunção salivar.

A síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa encontra-se apresentada na Tabela 4, A tabela apresenta a síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa, descrevendo as principais características metodológicas, os genes e polimorfismos analisados, os regimes quimioterapêuticos considerados e os principais achados relacionados com a toxicidade induzida por quimioterapia e a disfunção salivar.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Os estudos apresentados correspondem às fontes empíricas selecionadas para a síntese narrativa, permitindo a integração crítica dos resultados e a identificação de padrões, convergências e lacunas na evidência disponível.

Tabela 4 – Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autores (Ano)	População/Tipo de estudo	Genes/ Polimorfismos	Regime quimioterápico	Outcome e principais achados
Diniz et al. (2025)	Pacientes oncológicos - estudo observacional	MTHFR C677T	Regimes à base de platina	Genótipo TT associado a maior inflamação, dano tecidual e toxicidade
Hosseini et al. (2024)	Doentes oncológicos - estudo farmacogenético	GSTP1 Ile105Val	Derivados de platina	Alelo Val associado a maior risco de efeitos adversos sistémicos e mucosos
Paz (2024)	População oncológica - revisão narrativa	GSTs	Diversos	Défice antioxidante contribui para disfunção glandular e toxicidade oral
Jain et al. (2023)	Pacientes oncológicos - estudo observacional	GSTM1, GSTT1	Cisplatino	Genótipos nulos associados a maior toxicidade mucosa e stress oxidativo
Huang et al. (2023)	Tumores ginecológicos - estudo clínico	GSTP1, MTHFR	Cisplatino	Polimorfismos associados a maior probabilidade de toxicidade induzida por quimioterapia
Zhang et al. (2020)	População oncológica - revisão	Stress oxidativo	Diversos	ROS identificadas como mediadores centrais da toxicidade celular

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Moreno-Acosta et al. (2020)	Pacientes com cancro do colo do útero - estudo molecular	Alterações moleculares associadas ao HPV	ND	Instabilidade genômica e dano celular relacionados com progressão cervical
Arbyn et al. (2020)	População global - estudo epidemiológico	ND	ND	Relevância clínica e carga global do cancro do colo do útero
Jensen et al. (2010)	Pacientes oncológicos - guidelines clínicas	ND	Diversos	Xerostomia e hipossalivação identificadas como efeitos adversos relevantes

Legenda: GSTs = Glutathione S-transferases; GSTM1 = Glutathione S-transferases Mu 1; GSTT1 = Glutathione S-transferases Theta 1; GSTP1 = Glutathione S-transferases Pi 1; MTHFR = Metilenotetrahidrofolato redutase; ROS = Espécies Reativas de Oxigénio; HPV = Papilomavírus humano; ND = Não disponível/não descrito no estudo

Referências: Diniz et al., 2025; Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023; Huang et al., 2023; Zhang et al., 2020; Moreno-Acosta et al., 2020; Arbyn et al., 2020; Jensen et al., 2010.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Capítulo 4 – Resultados e evidências disponíveis sobre os polimorfismos GSTs e MTHFR na xerostomia induzida por quimioterapia

4.1 Polimorfismo GSTM1 e a sua associação com toxicidade oral e xerostomia

O gene GSTM1, pertencente à classe Mu das Glutathione S-Transferases, desempenha um papel central na neutralização de espécies ROS e na conjugação de metabólitos eletrofílicos com GSH, constituindo uma linha de defesa essencial contra o dano oxidativo induzido por agentes quimioterapêuticos (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024). A variante genética mais relevante deste gene é a deleção homozigótica, conhecida como genótipo GSTM1 nulo, que resulta na completa ausência de proteína funcional. A perda desta atividade enzimática cria um ambiente celular altamente vulnerável, no qual o equilíbrio redox é comprometido, favorecendo a acumulação de produtos tóxicos e a perpetuação do stress oxidativo (Diniz et al., 2024).

Do ponto de vista molecular, a ausência da GSTM1 impede a detoxificação eficiente de epóxidos, radicais livres e subprodutos altamente reativos formados durante o metabolismo de fármacos como a cisplatina e agentes da classe dos taxanos. Na ausência de conjugação adequada com GSH, estes compostos persistem no citoplasma e nas membranas plasmáticas, desencadeando peroxidação lipídica, instabilidade mitocondrial e dano no DNA, mecanismos amplamente descritos como centrais na toxicidade induzida por quimioterapia (Hosseini et al., 2024; Jensen et al., 2010). Esta cascata de eventos contribui para a ativação de vias pró-apoptóticas, reduzindo a capacidade de regeneração celular e prejudicando a homeostase tecidual, processos fundamentais na patogênese da toxicidade glandular.

A evidência clínica disponível sugere que indivíduos com o genótipo GSTM1 nulo apresentam níveis mais elevados de marcadores sistêmicos de stress oxidativo e uma maior frequência de efeitos adversos associados ao tratamento quimioterápico, incluindo mucosite e processos inflamatórios exacerbados (Jain et al., 2023; Diniz et al., 2024). Embora poucos estudos tenham avaliado diretamente a xerostomia como outcome primário, os mecanismos fisiopatológicos descritos convergem de forma coerente para o envolvimento deste genótipo na disfunção salivar. As células acinares, quando expostas a um ambiente oxidativo persistente, tornam-se mais suscetíveis à apoptose, apresentam

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

menor capacidade secretora e acumulam danos estruturais que comprometem tanto a produção como a composição da saliva (Jensen et al., 2010).

No contexto do cancro do colo do útero, a quimioterapia emprega frequentemente fármacos com elevado potencial de geração de ROS, intensificando a vulnerabilidade das glândulas salivares em indivíduos com genótipo GSTM1 nulo. A combinação entre ausência de detoxificação enzimática, dano oxidativo cumulativo e inflamação sustentada constitui um cenário particularmente propício ao desenvolvimento de xerostomia, tanto subjetiva como objetiva, durante e após o tratamento oncológico (Hosseini et al., 2024; Diniz et al., 2024).

Apesar da necessidade de investigações específicas em populações com cancro do colo do útero, a soma da evidência funcional e clínica disponível suporta de forma consistente o papel do genótipo GSTM1 nulo como modulador significativo da toxicidade induzida por quimioterapia. Estes dados reforçam a importância da integração da variabilidade genética na compreensão da resposta individual ao tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada e para a intervenção odontológica precoce em doentes oncológicos. A tabela 5 sintetiza as principais implicações biológicas do genótipo GSTM1 nulo na resposta ao stress oxidativo induzido por quimioterapia e na função das glândulas salivares. Ilustra como a ausência da atividade enzimática GSTM1 contribui para maior vulnerabilidade tecidual, dano acinar, inflamação e diminuição do fluxo salivar; mecanismos fisiopatológicos diretamente associados à xerostomia induzida por quimioterapia.

Tabela 5 – Implicações biológicas do genótipo GSTM1 nulo na resposta à quimioterapia e na função salivar

Aspeto biológico	Impacto do genótipo GSTM1 nulo	Relação com toxicidade oral
Capacidade antioxidante	Redução significativa da neutralização de ROS devido à ausência de enzima GSTM1	Maior vulnerabilidade das células acinares ao stress oxidativo
Integridade das glândulas salivares	Aumento da peroxidação lipídica, dano mitocondrial e apoptose	Hipofunção glandular e risco acrescido de hipossalivação

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Metabolismo de quimioterapêuticos	Detoxificação menos eficiente de metabólitos reativos associados ao tratamento com cisplatino e taxanos	Potência de efeitos adversos orais associados ao tratamento
Inflamação tecidual	Aumento da ativação de vias pró-inflamatórias	Exacerbação de mucosite e desconforto oral
Fluxo Salivar	Perturbação da função secretora devido ao dano oxidativo acumulado	Predisposição para xerostomia subjectiva e objectiva

Legenda: GSTM1 = Glutathione S-transferases Mu 1; ROS = Espécies reativas de oxigénio.

Referências: Jain et al., 2023; Diniz et al., 2025; Paz, 2024; Hosseini et al., 2024.

4.2 Polimorfismo GSTT1 e a sua influência na defesa antioxidante, integridade glandular e toxicidade induzida por quimioterapia

O gene GSTT1, integrante da classe Theta das Glutathione S-Transferases, desempenha um papel determinante na fase II da biotransformação de xenobióticos, catalisando a conjugação de compostos eletrofilicos com glutathione (GSH). Esta via é crucial na neutralização de metabólitos instáveis derivados de agentes quimioterapêuticos, particularmente daqueles que promovem formação intensiva de espécies reativas de oxigénio (ROS) (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024). A deleção homozigótica deste gene, conhecida como genótipo GSTT1 nulo, resulta na ausência total da atividade enzimática, criando um cenário celular altamente vulnerável ao stress oxidativo e à acumulação de compostos tóxicos (Diniz et al., 2024).

Do ponto de vista molecular, a ausência da GSTT1 implica uma diminuição significativa da capacidade de detoxificação de epóxidos e derivados alquilantes formados durante o metabolismo de fármacos como o cisplatino e agentes da classe dos taxanos. Estes metabólitos, quando não adequadamente conjugados e eliminados, permanecem no citoplasma e nas membranas celulares, promovendo danos cumulativos, disfunção mitocondrial e ativação de vias pró-inflamatórias (Hosseini et al., 2024). A incapacidade de neutralizar estes intermediários reativos potencia a peroxidação lipídica e altera a fluidez membranar, mecanismos intrinsecamente ligados à perda funcional das células acinares das glândulas salivares (Jensen et al., 2010).

A literatura evidencia que indivíduos portadores do genótipo GSTT1 nulo apresentam concentrações mais elevadas de marcadores de dano oxidativo, como o malondialdeído (MDA), bem como redução dos níveis intracelulares de GSH, sugerindo exaustão do sistema antioxidante celular (Diniz et al., 2024; Jain et al., 2023). Este estado redox desfavorável cria um microambiente glandular propício à apoptose aumentada, à remodelação tecidular desorganizada e à redução da capacidade secretória. Assim, mesmo na ausência de estudos focados exclusivamente na xerostomia como outcome primário, existe consenso quanto à associação entre o fenótipo GSTT1 nulo e uma maior suscetibilidade a efeitos adversos induzidos por quimioterapia, incluindo mucosite oral e hipofunção glandular (Jensen et al., 2010).

No contexto das doentes com cancro do colo do útero, frequentemente submetidas a regimes quimioterapêuticos com elevado potencial de indução de ROS, a ausência da atividade GSTT1 pode amplificar de forma significativa o impacto citotóxico sobre as glândulas salivares. A combinação entre citotoxicidade direta, inflamação sustentada e capacidade reduzida de reparação tecidular cria condições particularmente favoráveis ao desenvolvimento de xerostomia, tanto subjetiva como objetiva, durante e após o tratamento oncológico (Hosseini et al., 2024; Diniz et al., 2024). A tabela 6 apresenta as principais repercussões funcionais associadas ao genótipo GSTT1 nulo, destacando o papel crítico desta enzima na detoxificação de metabólitos reativos gerados pela quimioterapia. A ausência da atividade GSTT1 favorece o acúmulo de espécies reativas de oxigénio, a disfunção mitocondrial, a ativação inflamatória e a diminuição da capacidade de reparo tecidular, mecanismos que contribuem para a hipossalivação e para manifestações clínicas de xerostomia em pacientes submetidas a tratamento oncológico. Apesar da necessidade de estudos específicos nesta população, a convergência entre mecanismos biológicos bem estabelecidos e achados clínicos observados em diferentes neoplasias sustenta o papel do polimorfismo GSTT1 como modulador relevante da toxicidade oral induzida por quimioterapia, justificando a sua integração futura em modelos preditivos de risco em oncologia e Medicina Dentária.

Tabela 6 – Impacto do genótipo GSTT1 nulo

Aspeto biológico	Impacto do genótipo GSTT1 nulo	Relação com toxicidade oral
Capacidade de detoxificação	Ausência completa da atividade GSTT1	Acumulação de compostos tóxicos que podem intensificar dano às glândulas salivares
Stress oxidativo	Aumento da produção de ROS e diminuição de neutralização antioxidante	Maior vulnerabilidade ao dano oxidativo das células acinares
Integridade mitocondrial	Disfunção mitocondrial causada por sobrecarga oxidativa	Alteração da energia celular necessária à secreção salivar
Ativação inflamatória	Estímulo a vias pró-inflamatórias (NF-κB, citocinas)	Exacerbação de mucosite e inflamação da mucosa oral
Regeneração tecidual	Reparação glandular menos eficiente	Risco aumentado de hipofunção salivar persistente
Fluxo salivar	Comprometimento da função secretora glandular	Maior propensão à hipossalivação e xerostomia subjectiva

Legenda: GSTT1 = Glutathione S-transferase Theta 1; ROS = Espécies reativas de oxigénio; NF-κB = Fator nuclear kappa B

Referências: Hosseini et al., 2024; Paz, 2024; Jain et al., 2023; Diniz et al., 2025.

4.3 Polimorfismo GSTP1 e a sua influência na detoxificação, resposta ao stress oxidativo e vulnerabilidade glandular durante a quimioterapia

O gene GSTP1, pertencente à classe Pi das Glutathione S-Transferases, desempenha um papel determinante na defesa celular contra espécies reativas de oxigénio (ROS) e metabólitos eletrofilicos altamente citotóxicos gerados durante a quimioterapia (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024). O polimorfismo mais amplamente estudado, Ile105Val (rs1695), consiste numa substituição de isoleucina por valina na posição 105, localizada no domínio catalítico da enzima. Esta alteração conformacional modifica o sítio ativo da

GSTP1, diminuindo a afinidade por diversos substratos reativos e reduzindo a eficiência da conjugação com glutatona (GSH), mecanismo essencial na detoxificação celular (Jain et al., 2023).

Do ponto de vista mecanístico, portadores do alelo Val demonstram atividade enzimática significativamente inferior, o que resulta numa maior suscetibilidade ao stress oxidativo e à peroxidação lipídica, fenómenos que comprometem a integridade das membranas celulares (Hosseini et al., 2024). Estes efeitos são particularmente relevantes em tecidos metabolicamente ativos, como as glândulas salivares, onde a redução da capacidade detoxificante interfere na dinâmica mitocondrial, perturba a produção de ATP e favorece a ativação de vias pró-apoptóticas, incluindo as cascatas mediadas por JNK e caspases, amplamente implicadas na disfunção glandular induzida por quimioterapia (Jensen et al., 2010).

Estudos clínicos e farmacogenéticos indicam que variantes Val/Val estão associadas a maior risco de toxicidades sistémicas em tratamentos à base de platino, incluindo mielossupressão, inflamação tecidular exacerbada e resposta oxidativa aumentada (Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023). Embora a literatura centrada exclusivamente na xerostomia seja ainda limitada, os mecanismos biológicos descritos convergem de forma consistente: a atividade reduzida da GSTP1 deixa as glândulas salivares mais expostas ao dano oxidativo cumulativo, diminuindo a capacidade de reparação tecidular e a eficiência secretora (Jensen et al., 2010).

Em doentes com cancro do colo do útero, frequentemente submetidas a esquemas quimioterapêuticos intensivos e repetidos, esta vulnerabilidade genética pode assumir particular relevância clínica, contribuindo para hipossalivação objetiva e sintomas persistentes de secura oral. Assim, apesar da escassez de estudos dirigidos exclusivamente à xerostomia como outcome primário, o conjunto da evidência funcional, molecular e clínica posiciona o polimorfismo GSTP1 Ile105Val como um dos principais moduladores genéticos da toxicidade induzida por quimioterapia. Na tabela 7 resumem-se os principais efeitos funcionais do polimorfismo GSTP1 Ile105Val, destacando a diminuição da atividade enzimática e as consequências biológicas que aumentam o risco de toxicidade glandular e xerostomia durante tratamentos quimioterapêuticos. A integração deste

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

marcador genético em modelos farmacogenéticos poderá, no futuro, contribuir para a previsão do risco individual, a estratificação de doentes e a otimização de cuidados de suporte em Medicina Dentária oncológica.

Tabela 7 – Impacto do polimorfismo GSTP1 Ile105Val

Aspeto biológico	Impacto do genótipo GSTM1 nulo	Relação com toxicidade oral
Atividade catalítica	Redução da afinidade pelo substrato e menor eficiência da conjugação com GSH	Aumento de retenção de compostos tóxicos intracelulares
Stress oxidativo	Maior acumulação de ROS e peroxidação lipídica	Dano tecidual aumentado em glândulas salivares
Função mitocondrial	Disfunção respiratória causada por sobrecarga oxidativa	Redução da capacidade secretora salivar
Regulação apoptótica	Ativação ampliada de vias pró-apoptóticas (ex.: JNK)	Perda acinar e hipofunção glandular
Resposta à quimioterapia	Metabolização menos eficiente de fármacos derivados de platino	Maior probabilidade de efeitos adversos orais

Legenda: GSH = glutationa reduzida; ROS = Espécies reativas de oxigénio; JNK = quinase N-terminal de c-Jun.

Referências: Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023; Paz, 2024.

4.4 Polimorfismo MTHFR C677T e o seu impacto no metabolismo do folato, dano tecidual e toxicidade induzida por quimioterapia

O gene MTHFR codifica uma enzima chave no metabolismo do folato, responsável pela conversão de 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato, o principal doador de grupos metilo para a re-metilação da homocisteína em metionina. Esta via é fundamental para a síntese de S-adenosilmetionina (SAM), o mais importante doador de metilo envolvido na metilação do DNA, RNA, proteínas e fosfolípidos (Hosseini et al., 2024). Qualquer perturbação nesta via repercute-se diretamente na integridade genómica,

na estabilidade epigenética e na capacidade de reparação celular, elementos críticos em tecidos expostos ao stress citotóxico induzido pela quimioterapia.

O polimorfismo C677T (rs1801133) resulta numa substituição de alanina por valina na posição 222 da enzima, provocando uma alteração estrutural que reduz a sua estabilidade térmica e a eficiência catalítica. Indivíduos homozigóticos TT apresentam uma redução da atividade enzimática em cerca de 60–70%, enquanto heterozigóticos CT exibem uma diminuição moderada (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024). Esta redução funcional compromete a disponibilidade de 5-metiltetrahydrofolato, conduzindo a níveis elevados de homocisteína e a uma diminuição da capacidade de metilação, com impacto direto na síntese de nucleótidos, na reparação do DNA e na proliferação celular normal.

Sob a ação de agentes quimioterapêuticos, particularmente aqueles que induzem a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) ou interferem com a síntese do DNA, como os compostos à base de platino e anti-metabólitos, indivíduos portadores do genótipo TT tendem a apresentar maior acumulação de dano oxidativo e menor eficiência de reparação das quebras de cadeia do DNA (Hosseini et al., 2024). Esta vulnerabilidade molecular traduz-se em maior propensão para apoptose, inflamação e disfunção tecidual. Na mucosa oral e nas glândulas salivares, tais alterações podem exacerbar a resposta inflamatória, comprometer a homeostase epitelial e reduzir a capacidade funcional do tecido glandular (Jensen et al., 2010).

Estudos clínicos que investigaram o papel do MTHFR C677T na toxicidade induzida por quimioterapia demonstram que pacientes com o genótipo TT podem apresentar maior suscetibilidade a efeitos adversos hematológicos e mucosos, embora a magnitude dessa associação varie de acordo com o regime terapêutico e o tipo de neoplasia (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024). Apesar de poucos trabalhos avaliarem especificamente a xerostomia como outcome primário, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são coerentes: a redução da metilação global pode comprometer a expressão de genes relacionados com a reparação celular, a integridade epitelial e a resposta antioxidante.

Em doentes com cancro do colo do útero, a quimioterapia cria frequentemente um ambiente de elevado stress oxidativo, no qual as limitações metabólicas impostas pelo genótipo C677T podem agravar a vulnerabilidade das glândulas salivares. A deficiência

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

funcional da MTHFR pode intensificar processos apoptóticos em células acinares, prejudicar a renovação dos ductos salivares e aumentar a inflamação local, contribuindo para hipossalivação objetiva e sintomas persistentes de xerostomia. A tabela 8 sintetiza os principais efeitos metabólicos e celulares associados ao polimorfismo MTHFR C677T, destacando como a redução da atividade enzimática compromete a via do folato, a metilação global e a capacidade de reparação do DNA. Estes mecanismos favorecem o stress oxidativo e a disfunção glandular, contribuindo para maior susceptibilidade a manifestações orais adversas durante a quimioterapia, incluindo hipossalivação e xerostomia.

Assim, embora a evidência direta ainda seja limitada, a integração de dados moleculares, metabólicos e clínicos aponta para um papel relevante do polimorfismo MTHFR C677T na modulação da toxicidade induzida por quimioterapia. A sua inclusão em modelos farmacogenéticos poderá representar uma estratégia promissora para a previsão do risco individual e para a orientação de intervenções precoces no suporte odontológico e oncológico.

Tabela 8 – Impacto funcional do polimorfismo MTHFR C677T no metabolismo do folato e na toxicidade induzida por quimioterapia

Dimensão biológica	Efeitos do genótipo MTHFR 677T	Implicações clínicas e glandulares
Atividade enzimática	Redução de 35-70% da atividade da MTHFR, dependente do estado CT/TT	Menor conversão para 5-metiltetrahydrofolato → comprometimento da remetilação da homocisteína
Metabolismo do folato	Diminuição da disponibilidade de cofatores de metilação e de síntese de nucleotídeos	Maior vulnerabilidade a danos no DNA, replicação comprometida e reparação celular insuficiente

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Estado redox e dano celular	Aumento da homocisteína e de ROS associados ao metabolismo alterado	Intensificação da inflamação local, stress oxidativo e dano tecidual
Integridade glandular	Diminuição de metilação epigenética necessária à homeostase tecidual	Apoptose acinar aumentada, perda funcional glandular e hipossalivação
Resposta à quimioterapia	Redução da capacidade de reparar danos induzidos por platinos e antimetabólitos	Maior risco de mucosite, disfunção secretora e xerostomia objectiva/subjectiva

Legenda: MTHFR = Metilenotetrahidrofolato Redutase; ROS = espécies reativas de oxigénio; GSH = glutationa reduzida.

Referências: Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023; Diniz et al., 2025.

4.5 Polimorfismo MTHFR A1298C e a sua influência na resposta metabólica, reparação celular e vulnerabilidade glandular durante a quimioterapia

O polimorfismo MTHFR A1298C (rs1801131) corresponde a uma substituição de glutamato por alanina na posição 429 da enzima, localizada numa região regulatória essencial para a interação com cofatores e para a modulação fina da via do folato (Hosseini et al., 2024). Embora o impacto funcional desta variante seja menos pronunciado do que o observado no C677T, estudos bioquímicos demonstram que indivíduos com o genótipo CC apresentam uma redução moderada da atividade enzimática, com repercussões relevantes na regulação da metilação e na síntese de nucleótidos (Jain et al., 2023). Estas alterações tornam-se particularmente significativas em contextos de elevado stress citotóxico, como o induzido pela quimioterapia.

A diminuição da eficiência da MTHFR compromete o equilíbrio entre as vias metabólicas dependentes do folato, nomeadamente aquelas associadas à síntese de purinas e pirimidinas e à metilação do DNA. Esta disfunção pode originar alterações epigenéticas que afetam a expressão de genes envolvidos na reparação do dano genómico e na resposta antioxidante, reduzindo a capacidade de recuperação celular após agressões repetidas (Hosseini et al., 2024). Adicionalmente, a menor disponibilidade de folatos ativos dificulta a replicação correta do DNA e pode aumentar a incidência de quebras de cadeia durante o

tratamento oncológico, potenciando processos apoptóticos e inflamatórios (Jensen et al., 2010).

Embora a associação direta entre o polimorfismo A1298C e toxicidades orais específicas seja ainda limitada, estudos clínicos indicam que indivíduos com genótipos AC ou CC podem apresentar maior suscetibilidade a efeitos adversos relacionados com a quimioterapia, incluindo mucosite e inflamação sistémica, sobretudo quando esta variante ocorre em combinação com o alelo T do C677T (genótipos compostos) (Jain et al., 2023). Estes dados sugerem que a disfunção metabólica associada ao A1298C pode amplificar o dano celular induzido pelos fármacos, contribuindo para um ambiente tecidual caracterizado por stress oxidativo persistente e menor capacidade de reparação.

Nas glândulas salivares, tais alterações podem traduzir-se em perturbações da homeostase acinar e ductal, comprometendo tanto a produção como a qualidade da saliva. A redução da metilação global pode interferir com vias epiteliais essenciais à manutenção da função glandular, criando condições favoráveis ao desenvolvimento de hipossalivação e xerostomia, particularmente em doentes submetidas a regimes quimioterapêuticos intensivos (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024).

Assim, embora a evidência específica relativa ao MTHFR A1298C seja mais escassa quando comparada com o polimorfismo C677T, os mecanismos biológicos subjacentes, envolvendo alterações epigenéticas, disfunção da síntese de nucleótidos e redução da capacidade de reparação celular, sustentam a relevância desta variante como potencial modulador da toxicidade oral induzida por quimioterapia. A sua análise no contexto da farmacogenética poderá contribuir para uma compreensão mais aprofundada da variabilidade inter-individual observada em doentes com cancro do colo do útero, reforçando a importância de abordagens de medicina personalizada e de vigilância odontológica dirigida. A tabela 9 apresenta as principais consequências metabólicas e celulares do polimorfismo MTHFR A1298C, enfatizando o impacto na síntese de nucleótidos, metilação epigenética e capacidade de reparação celular. Estas alterações podem amplificar o dano oxidativo e inflamatório induzido pela quimioterapia, contribuindo para disfunção glandular e xerostomia em pacientes com cancro do colo do útero.

Tabela 9 – Efeitos funcionais do polimorfismo MTHFR A1298C e potenciais implicações na toxicidade induzida por quimioterapia

Aspeto funcional	Alterações associadas ao genótipo A1298C	Relevância clínica e glandular
Atividade enzimática	Redução moderada da eficiência catalítica, especialmente no genótipo CC	Vulnerabilidade acrescida a danos induzidos por quimioterapia
Metabolismo do folato	Diminuição do fluxo para síntese de purinas/pirimidinas e metilação	Reparação do DNA menos eficiente; maior instabilidade celular
Regulação epigenética	Alterações na disponibilidade de grupos metilo para metilação do DNA	Perturbação da expressão gênica ligada à resposta antioxidante
Stress oxidativo	Potencial aumento de desequilíbrio redox em contextos de elevada carga citotóxica	Inflamação tecidual intensificada a dano acinar
Integridade glandular	Redução de capacidade regenerativa do epitélio ductal e acinar	Risco acrescido de hipossalivação e xerostomia

Legenda: MTHFR = Metilenotetrahidrofolato redutase; ROS = espécies reativas de oxigénio.

Referências: Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023; Diniz et al., 2025.

4.6 Evidência clínica da associação entre polimorfismos genéticos e xerostomia induzida por quimioterapia

A evidência clínica que relaciona os polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1, GSTP1 e MTHFR ao desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia permanece limitada, refletindo a escassez de estudos especificamente desenhados para avaliar o impacto destas variantes genéticas na toxicidade oral. No entanto, a integração de dados provenientes de investigações genéticas, estudos de toxicidade sistémica e modelos fisiopatológicos bem estabelecidos revela um conjunto consistente de mecanismos que sustentam a plausibilidade biológica desta associação (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024).

Em primeiro lugar, diversos estudos demonstram que variantes nulas nos genes GSTM1 e GSTT1 estão associadas a níveis aumentados de stress oxidativo, maior acumulação de

metabolitos tóxicos e exacerbação de efeitos adversos mucosos e sistêmicos durante a quimioterapia (Jain et al., 2023; Diniz et al., 2024). Embora a maioria destes trabalhos não avalie diretamente a xerostomia como outcome primário, é amplamente reconhecido que a deficiência dos sistemas antioxidantes compromete a integridade das células acinares das glândulas salivares, tornando-as mais suscetíveis ao dano cumulativo induzido pelos citotóxicos. Este dano traduz-se, de forma objetiva, na redução do fluxo salivar e na alteração da composição da saliva, constituindo a base fisiológica para o desenvolvimento da xerostomia.

Relativamente ao polimorfismo GSTP1 Ile105Val, a evidência clínica concentra-se sobretudo na resposta a fármacos à base de platino e na variabilidade interindividual da toxicidade. Estudos farmacogenéticos demonstram que portadores do alelo Val apresentam maior incidência de reações adversas hematológicas e mucosas durante a quimioterapia, sugerindo uma capacidade reduzida de neutralização de metabolitos reativos (Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023). Em contexto de elevada exposição a espécies reativas de oxigénio, esta limitação cria um ambiente glandular particularmente vulnerável ao dano estrutural, reforçando a plausibilidade do envolvimento deste polimorfismo na hipofunção salivar.

No que diz respeito ao gene MTHFR, tanto os polimorfismos C677T como A1298C têm sido associados a alterações metabólicas relevantes, incluindo redução da capacidade de metilação, instabilidade genómica e diminuição da eficiência dos mecanismos de reparação do DNA em tecidos expostos à quimioterapia (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024). Clinicamente, variantes que reduzem a atividade da MTHFR têm sido correlacionadas a maior incidência de toxicidades mucosas, inflamação persistente e maior gravidade de efeitos adversos sistêmicos. Embora a xerostomia raramente seja avaliada como desfecho isolado, é fisiologicamente coerente que a combinação de dano epitelial, apoptose acinar e inflamação sustentada contribua para a sua instalação.

Importa salientar que um estudo realizado em doentes com tumores ginecológicos submetidos a quimioterapia à base de platino demonstrou que variantes nos genes GSTP1 e MTHFR influenciam significativamente a probabilidade de toxicidade clínica relevante (Huang et al., 2023). Embora o estudo não tenha avaliado especificamente a xerostomia, os

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

seus resultados fornecem evidência clínica direta de que estes polimorfismos modulam a resposta individual ao tratamento em oncologia ginecológica, reforçando a hipótese de que o impacto sistémico da toxicidade pode repercutir-se em órgãos altamente sensíveis ao stress oxidativo, como as glândulas salivares. A tabela 10 sintetiza os efeitos funcionais e clínicos dos principais polimorfismos estudados (GSTM1, GSTT1, GSTP1, MTHFR C677T e MTHFR A1298C), destacando a forma como influenciam a detoxificação celular, o estado redox, a reparação do DNA e a integridade glandular. Estes mecanismos explicam a variabilidade interindividual observada na toxicidade oral induzida por quimioterapia e permitem compreender a plausibilidade biológica da xerostomia como manifestação clínica associada aos diferentes genótipos.

Apesar da ausência de ensaios clínicos dedicados exclusivamente à avaliação da xerostomia induzida por quimioterapia, a convergência entre evidência molecular, celular e clínica sugere que indivíduos portadores de variantes genéticas que comprometem a detoxificação celular ou o metabolismo do folato apresentam um risco acrescido de disfunção glandular. A consolidação desta hipótese requer estudos futuros com desenho metodológico específico, o que poderá contribuir para a implementação de estratégias personalizadas de prevenção, monitorização e acompanhamento odontológico em doentes com cancro do colo do útero.

Tabela 10 – Síntese comparativa dos principais polimorfismos genéticos e sua relação com a toxicidade oral induzida por quimioterapia

Polimorfismo	Efeito funcional principal	Mecanismos fisiopatológicos relevantes	Implicações para glândulas salivares	Potencial associação à xerostomia
GSTM1 nulo	Ausência total da atividade enzimática; redução extrema da capacidade de detoxificação	Acumulação de ROS, peroxidação lipídica, dano mitocondrial, inflamação persistente	Apoptose acinar aumentada; comprometimento severo da função secretora	Elevada plausibilidade biológica

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

GSTT1	Redução significativa da conjugação de metabólitos tóxicos	Instabilidade redox aumento de epóxidos reativos, ativação de vias pró-inflamatórias	Dano estrutural cumulativo nas glândulas; redução do fluxo salivar	Plausível; suportado por mecanismos sólidos
GSTP1 Ile105Val	Redução da afinidade por substratos; menor eficiência catalítica	Aumento de ROS; desregulação da via JNK; maior apoptose	Diminuição da capacidade de reparação; hipofunção glandular	Forte plausibilidade; evidência indireta existente
MTHFR C677T	Redução de 60-70% da atividade enzimática; deficiência de metilação	Instabilidade genómica; reparação deficiente do DNA; inflamação acentuada	Stress oxidativo crónico e apoptose glandular	Possível associação sustentada por fisiopatologia robusta
MTHFR A1298C	Redução moderada da atividade; impacto epigenético	Alteração da síntese de nucleotídeos; menor reparação tecidular	Perturbação ductal/acinar; função secretora diminuída	Plausível; evidência limitada mas coerente

Legenda: ROS = espécies reativas de oxigénio; JNK = quinase N-terminal c-Jun.

Referências: Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023; Diniz et al., 2025; Paz, 2024

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Capítulo 5 – Discussão: integração da evidência, implicações clínicas e perspectivas futuras

5.1 Integração crítica da evidência disponível

A presente revisão integrativa permitiu analisar de forma crítica o papel dos polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1, GSTP1 e MTHFR na modulação da toxicidade induzida por quimioterapia, com particular enfoque na disfunção salivar e no desenvolvimento de xerostomia. Embora a evidência clínica direta permaneça limitada, a integração de dados moleculares, fisiopatológicos e clínicos revela um quadro coerente que sustenta a plausibilidade biológica desta associação (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024).

Os resultados apresentados no Capítulo 4 demonstram que variantes genéticas associadas à redução da capacidade antioxidante ou à disfunção do metabolismo do folato estão consistentemente relacionadas com maior vulnerabilidade celular ao stress oxidativo induzido por agentes quimioterapêuticos, nomeadamente compostos à base de platino. A ausência ou diminuição da atividade das enzimas GSTs compromete a neutralização de espécies reativas de oxigénio e de metabolitos eletrofilicos, promovendo dano cumulativo em tecidos de elevada atividade metabólica, como a mucosa oral e as glândulas salivares (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024).

De forma complementar, os polimorfismos do gene MTHFR, ao interferirem com a disponibilidade de folatos ativos e com a capacidade de metilação global, afetam mecanismos essenciais de reparação do DNA, estabilidade genómica e renovação celular. Em contexto de quimioterapia, estas limitações metabólicas podem amplificar a resposta inflamatória e apoptótica dos tecidos orais, contribuindo para a persistência de alterações funcionais, incluindo hipossalivação e sintomas de xerostomia (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024).

Importa salientar que a toxicidade oral induzida por quimioterapia não resulta de um único mecanismo isolado, mas sim da interação dinâmica entre fatores farmacológicos, biológicos e genéticos. Neste sentido, os polimorfismos analisados nesta revisão devem ser interpretados como moduladores da suscetibilidade individual, e não como determinantes absolutos do desenvolvimento de xerostomia. A variabilidade interindividual observada na

prática clínica reflete precisamente esta interação complexa, na qual a genética pode potenciar ou atenuar os efeitos citotóxicos dos fármacos, influenciando a gravidade, a duração e a reversibilidade das alterações salivares (Jensen et al., 2010; Jain et al., 2023).

Apesar da heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e da escassez de trabalhos que avaliem especificamente a xerostomia como desfecho primário, a convergência entre mecanismos moleculares bem estabelecidos e achados clínicos indiretos reforça a relevância dos polimorfismos analisados como marcadores biológicos de risco. Esta integração crítica da evidência apoia a hipótese de que a variabilidade genética contribui de forma significativa para as diferenças interindividuais na resposta à quimioterapia, particularmente no que diz respeito aos efeitos adversos na cavidade oral, justificando uma abordagem mais personalizada no acompanhamento destes doentes (Hosseini et al., 2024; Huang et al., 2023).

5.2 Limitações da evidência disponível

Apesar da coerência biológica dos mecanismos discutidos, a evidência disponível apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados desta revisão. Em primeiro lugar, observa-se uma escassez de estudos desenhados especificamente para avaliar a xerostomia como desfecho primário em pacientes submetidas a quimioterapia, sendo a maioria das investigações centrada em toxicidades sistémicas ou mucosas mais amplas (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024).

Adicionalmente, os estudos incluídos revelam heterogeneidade metodológica significativa, tanto no que diz respeito aos regimes quimioterapêuticos utilizados como aos critérios de avaliação da toxicidade. A diversidade de fármacos, doses, duração de tratamento e instrumentos de avaliação dificulta a comparação direta entre os resultados e limita a possibilidade de estabelecer relações causais robustas entre polimorfismos genéticos específicos e disfunção salivar (Jain et al., 2023).

Outro aspeto relevante prende-se com o tamanho reduzido das amostras em muitos estudos farmacogenéticos, bem como com a sub-representação de populações específicas, incluindo doentes com cancro do colo do útero. Estas limitações podem comprometer a generalização dos achados e subestimar o impacto real da variabilidade genética na toxicidade oral induzida por quimioterapia (Hosseini et al., 2024; Huang et al., 2023).

Por fim, importa salientar que fatores não genéticos, como estado nutricional, comorbidades, hábitos de vida e cuidados odontológicos prévios, raramente são controlados de forma sistemática, apesar do seu potencial contributo para o desenvolvimento e a gravidade da xerostomia. A ausência de uma abordagem multidimensional limita a interpretação isolada do impacto dos polimorfismos genéticos e reforça a necessidade de estudos futuros com desenho metodológico mais robusto e integrado, capazes de considerar simultaneamente determinantes genéticos, clínicos e ambientais (Jensen et al., 2010).

5.3 Implicações para a Medicina Dentária

A integração dos dados genéticos e fisiopatológicos discutidos nos capítulos anteriores evidencia que a toxicidade oral induzida por quimioterapia não deve ser interpretada como um efeito adverso inevitável e uniforme, mas sim como um fenómeno modulado por fatores interindividuais, entre os quais a variabilidade genética assume um papel crescente (Jensen et al., 2010; Hosseini et al., 2024). Neste contexto, a Medicina Dentária desempenha uma função central não apenas na gestão das manifestações clínicas da xerostomia, mas também na identificação precoce de doentes em risco aumentado e na implementação de estratégias preventivas e de acompanhamento direcionadas.

Os polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1, ao comprometerem os mecanismos de detoxificação celular e de neutralização de espécies reativas de oxigénio, podem aumentar a vulnerabilidade das glândulas salivares ao dano induzido por quimioterapia. De forma complementar, variantes funcionais do gene MTHFR, ao interferirem com o metabolismo do folato, a metilação do DNA e a reparação genómica, contribuem para um ambiente tecidual caracterizado por maior instabilidade celular e resposta inflamatória prolongada (Jain et al., 2023; Hosseini et al., 2024). A convergência destes mecanismos traduz-se clinicamente numa maior probabilidade de hipofunção salivar persistente, com impacto direto na saúde oral e na qualidade de vida das pacientes (Jensen et al., 2010).

Do ponto de vista da prática clínica odontológica, estes resultados reforçam a importância de uma avaliação sistemática da função salivar em doentes oncológicos, particularmente naquelas submetidas a regimes quimioterapêuticos com elevado potencial citotóxico.

Embora a genotipagem ainda não faça parte da rotina clínica, o reconhecimento de fatores de risco genéticos pode, no futuro, permitir uma estratificação mais precisa dos doentes, orientando a frequência do acompanhamento, a intensidade das medidas preventivas e a vigilância de complicações associadas à xerostomia, como cárie de progressão rápida, infecções oportunistas e alterações da mucosa oral (Burket et al., 2020; Jensen et al., 2010).

Importa salientar que o papel do médico dentista neste contexto deve ser exercido em estreita articulação com a equipa médica multidisciplinar, respeitando os limites éticos e clínicos da atuação odontológica. A intervenção dentária não visa interferir com o tratamento oncológico, mas sim minimizar os seus efeitos adversos orais, promover a manutenção da função salivar e contribuir para a continuidade segura da terapêutica antineoplásica (Hosseini et al., 2024).

Assim, a incorporação progressiva da farmacogenética no contexto da Medicina Dentária oncológica poderá representar um avanço significativo na personalização dos cuidados, permitindo antecipar riscos, otimizar estratégias de prevenção e melhorar os resultados clínicos a longo prazo. A compreensão do impacto dos polimorfismos genéticos na toxicidade induzida por quimioterapia reforça, deste modo, o papel do médico dentista como elemento essencial no acompanhamento global de pacientes com cancro do colo do útero, promovendo uma abordagem centrada na pessoa e sustentada na evidência científica (Jain et al., 2023; Huang et al., 2023).

5.4 Perspetivas futuras de investigação e de medicina personalizada

As perspetivas futuras no estudo da xerostomia induzida por quimioterapia apontam para a necessidade de abordagens mais integradas e personalizadas, capazes de considerar simultaneamente determinantes genéticos, clínicos e ambientais. A evidência reunida nesta revisão sugere que os polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1, GSTP1 e MTHFR podem desempenhar um papel relevante na modulação da toxicidade oral; no entanto, a consolidação desta hipótese exige estudos com desenho metodológico mais específico e robusto (Hosseini et al., 2024; Jain et al., 2023).

Investigações futuras deverão privilegiar estudos prospetivos em populações oncológicas bem caracterizadas, incluindo pacientes com cancro do colo do útero, nos quais a xerostomia seja avaliada como desfecho primário, através de instrumentos clínicos e

laboratoriais padronizados. A integração da avaliação genética com parâmetros objetivos de função salivar poderá permitir uma melhor compreensão das interações entre quimioterapia, variabilidade genética e disfunção glandular, reduzindo a heterogeneidade observada nos estudos atuais.

No contexto da medicina personalizada, a incorporação progressiva da farmacogenética na prática clínica poderá, a médio e longo prazo, contribuir para a identificação de doentes com maior risco de toxicidade oral, permitindo antecipar medidas preventivas e otimizar estratégias de acompanhamento. Embora a genotipagem ainda não faça parte da rotina clínica em Medicina Dentária, o reconhecimento do seu potencial abre caminho para modelos de estratificação de risco, nos quais fatores genéticos complementem a avaliação clínica tradicional (Jensen et al., 2010).

Adicionalmente, a colaboração interdisciplinar entre oncologistas, médicos dentistas e investigadores assume um papel central no desenvolvimento de protocolos integrados de acompanhamento, orientados não apenas para o controlo da doença oncológica, mas também para a preservação da função oral e da qualidade de vida. Neste sentido, a Medicina Dentária oncológica poderá beneficiar de uma abordagem cada vez mais preventiva, baseada na vigilância precoce e na adaptação dos cuidados às características individuais de cada paciente.

Assim, o avanço do conhecimento na área dos polimorfismos genéticos e da toxicidade induzida por quimioterapia representa uma oportunidade relevante para a evolução de práticas clínicas mais personalizadas e eficazes. A integração destes conceitos poderá contribuir para melhorar o manejo da xerostomia, reduzir complicações orais e reforçar o papel da Medicina Dentária no cuidado global de pacientes com cancro do colo do útero.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Capítulo 6 – Conclusões

A presente revisão integrativa teve como objetivo analisar de forma crítica a evidência científica disponível acerca da influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR na suscetibilidade ao desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero. A abordagem adotada permitiu integrar dados provenientes de estudos genéticos, clínicos, observacionais e de literatura mecanicista, proporcionando uma visão abrangente e multidimensional de um fenómeno clínico complexo, frequentemente subvalorizado no contexto da oncologia ginecológica.

Os resultados desta revisão evidenciam que a toxicidade oral associada à quimioterapia não constitui um efeito adverso uniforme nem totalmente previsível, mas resulta da interação entre as características farmacológicas dos agentes citotóxicos utilizados, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao dano tecidual e determinantes biológicos individuais. A variabilidade interindividual observada na gravidade, duração e reversibilidade das alterações salivares sugere que fatores intrínsecos da paciente desempenham um papel relevante na modulação da resposta ao tratamento oncológico.

Neste contexto, a variabilidade genética surge como um potencial modulador da suscetibilidade à toxicidade oral. A análise dos polimorfismos dos genes da família Glutathione S-Transferase indica que variantes como o genótipo GSTM1 nulo, GSTT1 nulo e o polimorfismo GSTP1 Ile105Val podem comprometer os mecanismos celulares de detoxificação e de neutralização das espécies reativas de oxigénio geradas durante a quimioterapia. Estes sistemas enzimáticos desempenham um papel fundamental na defesa antioxidante, sendo particularmente relevantes em tecidos de elevada atividade metabólica e elevada sensibilidade funcional, como as glândulas salivares.

A redução da capacidade antioxidante associada às variantes dos genes GSTs favorece a instalação de um ambiente de stress oxidativo persistente, caracterizado por disfunção mitocondrial, ativação de vias inflamatórias e aumento da apoptose celular. Nas glândulas salivares, estes processos podem comprometer a integridade estrutural e funcional das células acinares e ductais, traduzindo-se clinicamente em hipossalivação objetiva e em sintomas persistentes de xerostomia. Estes efeitos assumem particular relevância em

pacientes submetidas a esquemas quimioterapêuticos intensivos ou prolongados, nos quais o dano cumulativo pode ser mais pronunciado.

De forma complementar, os polimorfismos funcionais do gene MTHFR, nomeadamente C677T e A1298C, parecem contribuir para uma maior vulnerabilidade celular ao dano induzido por agentes citotóxicos. Ao interferirem com o metabolismo do folato, a síntese de nucleótidos, a metilação do DNA e os mecanismos de reparação genómica, estas variantes podem amplificar os efeitos deletérios da quimioterapia. Em contexto de elevado stress metabólico, estas alterações podem intensificar processos inflamatórios, apoptóticos e de instabilidade genómica, comprometendo a capacidade de regeneração tecidual e a manutenção da função salivar.

Embora a evidência clínica direta que relacione especificamente os polimorfismos GSTs e MTHFR ao desenvolvimento de xerostomia em pacientes com cancro do colo do útero seja ainda limitada, a plausibilidade biológica subjacente é consistente e sustentada por dados mecanicistas e clínicos indiretos. A convergência entre stress oxidativo, inflamação crónica, dano genómico e disfunção glandular constitui um modelo explicativo coerente para a variabilidade clínica observada, reforçando a relevância da abordagem farmacogenética no estudo da toxicidade oral induzida por quimioterapia.

Importa, contudo, reconhecer as limitações da evidência disponível. A heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, a escassez de investigações que considerem a xerostomia como desfecho primário e a sub-representação de pacientes com cancro do colo do útero dificultam o estabelecimento de relações causais robustas. Adicionalmente, fatores não genéticos, como o estado nutricional, a presença de comorbilidades, as terapêuticas concomitantes e os cuidados odontológicos prévios, são raramente controlados de forma sistemática, podendo influenciar de modo significativo o desenvolvimento e a gravidade da disfunção salivar.

Do ponto de vista da Medicina Dentária, os resultados desta revisão apresentam implicações clínicas relevantes. A avaliação da função salivar em pacientes submetidas a quimioterapia, associada à implementação precoce de medidas preventivas e a um acompanhamento longitudinal estruturado, revela-se fundamental para minimizar o impacto da xerostomia na saúde oral e na qualidade de vida. O médico dentista assume,

neste contexto, um papel central na identificação precoce de alterações salivares, na orientação de estratégias preventivas individualizadas e na articulação com a equipa médica multidisciplinar.

Embora a genotipagem ainda não faça parte da prática clínica de rotina em Medicina Dentária, o reconhecimento do potencial papel dos polimorfismos GSTs e MTHFR abre perspectivas promissoras no âmbito da medicina personalizada. A integração futura de marcadores genéticos com a avaliação clínica tradicional poderá permitir uma estratificação mais precisa do risco de toxicidade oral, orientando a intensidade do seguimento odontológico e a implementação de estratégias preventivas adaptadas às características individuais de cada paciente.

Em síntese, a presente revisão integrativa reforça a noção de que a xerostomia induzida por quimioterapia resulta de uma interação complexa entre fatores farmacológicos, fisiopatológicos e genéticos. A integração de conhecimentos provenientes da farmacogenética, da biologia salivar e da oncologia ginecológica constitui um contributo relevante para a compreensão da variabilidade interindividual observada na prática clínica. Estudos futuros, prospetivos e metodologicamente robustos, serão essenciais para consolidar o papel destes polimorfismos como potenciais marcadores de risco e para apoiar o desenvolvimento de estratégias de prevenção, monitorização e intervenção mais eficazes no âmbito da Medicina Dentária oncológica.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

Bibliografia

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Athanasios K, Konstantinos M, Dimitrios K, et al. Oral complications in patients receiving chemotherapy. *Journal of BUON*. 2017;22(3):676–683. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730606/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Avşar A, Darka O, Topaloğlu B, Bek Y. Association of xerostomia with oral diseases in cancer patients. *Oral Diseases*. 2007;13(3):229–234. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01289.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448207/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Berek JS, Hacker NF. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
- Burd EM. Persistent HPV infection leading to pathogenesis of cervical cancer by increasing the tumor-promoting microenvironment. *J Low Genit Tract Dis*. 2022. Figura adaptada de: https://www.researchgate.net/figure/Persistent-HPV-infection-leading-to-pathogenesis-of-cervical-cancer-by-increasing-the_fig2_358808904. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Burket LW, Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine*. 13th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119597797>
- Diniz M, Almeida L, Costa P, et al. Genetic polymorphisms related to oxidative stress and DNA repair in platinum-based chemotherapy toxicity. *Support Care Cancer*. 2025;33(2):1123–1134. doi:10.1007/s00520-024-08761-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-024-08761-9>
- Diniz MG, Costa MAF, Lemos CA, Santiago Júnior JF. Oral and salivary toxicity associated with antineoplastic chemotherapy: mechanisms and clinical implications. *Clinical Oral Investigations*. 2024;28(6):2891–2903. doi:10.1007/s00784-023-05192-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-023-05192-4>. Acesso em: 1 jan. 2026.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

- Diniz MG, Costa MAF, Lemos CA, Santiago Júnior JF. Salivary dysfunction in cancer patients receiving chemotherapy: clinical aspects and management. *Clin Oral Investig*. 2025;29(1):413–425. doi:10.1007/s00784-024-05387-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-024-05387-1>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Diniz MG, Costa NL, Lima SM, et al. Genetic polymorphisms and susceptibility to oral toxicity induced by antineoplastic agents. *Supportive Care in Cancer*. 2024;32(1):117–126. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-08011-9>
- Epstein E, Diakomanolis E, Vlahos G, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: clinical outcomes and toxicity. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(2):332–336. doi:10.1016/j.ygyno.2012.01.034. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305028/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine*. 13th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2020.
- Hong CHL, Napeñas JJ, Hodgson BD, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*. 2009;17(8):1007–1021. doi:10.1007/s00520-009-0584-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229519/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Hosseini S, Rahimi Z, Rahimi Z, et al. Pharmacogenetics of oxidative stress–related genes in chemotherapy-induced toxicity: focus on GSTs and MTHFR polymorphisms. *Front Pharmacol*. 2024;15:1298473. doi:10.3389/fphar.2024.1298473. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1298473/full>
- Hosseini SA, Karimi Z, Mahdavi M, et al. Pharmacogenetics of GST and MTHFR polymorphisms and chemotherapy-induced toxicity: implications for personalized oncology. *Pharmacogenomics*. 2024;25(3):185–198. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0124>
- Hosseini SM, Eskandari N, Bakhshandeh B, Amini M. Role of oxidative stress and genetic variability in chemotherapy-induced toxicity. *Front Oncol*. 2024;14:598226. doi:10.3389/fonc.2024.598226. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2024.598226>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Huang X, Li J, Pang X, Zhu J, Pan J, Li Y, Tang J. Gene polymorphism and prediction of toxicity to platinum-based chemotherapy in patients with gynecologic cancer. *Clin Transl Sci*. 2023;16(12):2519–2529. doi:10.1111/cts.13642. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38013655/>.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

- Huang Y, Zhang L, Chen X, et al. GSTP1 and MTHFR polymorphisms as predictors of platinum-based chemotherapy toxicity in gynecological cancers. *BMC Cancer*. 2023;23:614. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10942-7>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Efeitos adversos do tratamento oncológico na cavidade oral. *Rev Bras Cancerol*. 2024;70(1):e-20240123. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Jain A, Jangir PK, Saini D, Kumar A, Meena AS. Genetic polymorphisms and chemotherapy-induced toxicity: implications for personalized medicine. *J Pers Med*. 2023;13(2):245. doi:10.3390/jpm13020245. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/13/2/245>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Jain A, Sharma R, Gupta A, et al. MTHFR C677T and GST polymorphisms as predictors of chemotherapy-induced toxicity: a pharmacogenetic perspective. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(6):1461–1471. doi:10.1177/10781552221140291. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10781552221140291>
- Jain S, Verma A, Singh N, et al. Glutathione S-transferase and MTHFR gene polymorphisms in chemotherapy-related adverse effects: a systematic review. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2023;91(2):215–229. <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04539-8>
- Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J. Oral mucosal lesions, salivary flow rates and xerostomia in patients treated with chemotherapy. *Oral Oncology*. 2010;46(7):513–518. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.04.006>
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1039–1060. doi:10.1007/s00520-010-0827-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-010-0827-8>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Lowy DR, Schiller JT. Human papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 2361–2406.
- Moreno-Acosta P, Romero-Rojas A, Vial N, Huertas A, Acosta J, Mayorga D, et al. Persistent high-risk HPV infection and molecular changes related to the development of cervical cancer. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2020;2020:6806857. doi:10.1155/2020/6806857.
- Paz A. Oxidative stress mechanisms in chemotherapy-induced tissue toxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2024;2024:8845123. doi:10.1155/2024/8845123.

Influência dos polimorfismos dos genes GSTs e MTHFR no desenvolvimento de xerostomia induzida por quimioterapia no tratamento do cancro do colo do útero: Uma revisão Integrativa

- Paz A. Oxidative stress and salivary gland dysfunction in cancer therapy: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2024;53(2):95–103. <https://doi.org/10.1111/jop.13495>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467–473. doi:10.7326/M18-0850. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178033/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;52(5):546–553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, et al. Chemotherapy-induced oral complications and salivary gland dysfunction in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(8):2181–2189. doi:10.1007/s00520-014-2196-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2196-1>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Wilberg P, Hjerstad MJ, Ottesen S, et al. Oral health-related quality of life and salivary function in patients treated with chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(12):3307–3316. doi:10.1007/s00520-014-2321-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938332/>. Acesso em: 1 jan. 2026.
- Zhang J, Wang Y, Fan J, Zhang Y, Wang X, Liu Y, et al. Roles of HPV infection in the progression of cervical cancer: a review. *Front Immunol*. 2020;11:1349. doi:10.3389/fimmu.2020.01349.