



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**XEROSTOMIA DE DIVERSAS ETIOLOGIAS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho submetido por
Pedro Teotónio de Loureiro Oliveira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Fevereiro de 2023



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**XEROSTOMIA DE DIVERSAS ETIOLOGIAS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho submetido por
Pedro Teotónio de Loureiro Oliveira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Cecília Rozan

Fevereiro de 2023

AGRADECIMENTOS

Chegado ao fim desta Tese de Mestrado, compete-me apresentar, de forma muito sentida, os meus sinceros agradecimentos a todos os que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse uma realidade.

À Professora Doutora Cecília Rozan, minha orientadora, pela sua competência científica e pelo acompanhamento prestado durante a realização deste trabalho, pela disponibilidade e generosidade reveladas, pelas críticas e sugestões, sempre relevantes, bem como pelo ânimo e apoio nos momentos mais difíceis, sem o que seria difícil a realização desta tese.

À minha família, pelo carinho, pelo apoio e pela forma como sempre esteve presente durante a realização deste projeto ao longo do ano.

Aos meus colegas do Mestrado Integrado em Medicina Dentária no Instituto Universitário Egas Moniz por partilharem do mesmo sonho, esperando que possam ser agentes ativos no desenvolvimento da Medicina Dentária em Portugal.

A todos e todas os meus mais sinceros agradecimentos.

Resumo

O termo xerostomia corresponde a um sintoma definido como percepção, pelo indivíduo, de sensação de boca seca. Sendo subjetiva, esta sensação não corresponde, necessariamente, a uma diminuição objetiva da quantidade de saliva (hipossalialia). Assim, a xerostomia pode ser classificada como xerostomia primária, como resultado de um anormal funcionamento das glândulas salivares, ou como xerostomia sintomática (pseudo-xerostomia), em que o indivíduo tem a sensação de secura oral, mesmo que num contexto de adequada secreção salivar, ainda que com alterações qualitativas e/ou quantitativas dos seus constituintes.

A xerostomia apresenta uma prevalência elevada na população. Há mais de 400 medicamentos que causam xerostomia, para além de estar, também, associada a diversas patologias, principalmente crónicas e de elevada prevalência. Quando não tratada, a xerostomia pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos doentes. Com esta dissertação, através de uma revisão da literatura, pretende-se apresentar a etiopatogenese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da xerostomia, à luz do conhecimento atual.

Palavras-chave: Xerostomia, Tratamento da Xerostomia, Etiologia da Xerostomia, Qualidade de vida Relacionada com a Saúde Oral.

Abstract

The term xerostomia refers to a symptom defined as the perception, by the individual, of the feeling of dry mouth. Being subjective, this feeling does not, necessarily, correspond to an objective decrease of saliva (hyposialia). Therefore, xerostomia may be classified as primary xerostomia, as a result of an abnormal function of the salivary glands, or as symptomatic xerostomia (pseudo-xerostomia), in which case the individual has the feeling of oral dryness, even in a context of adequate salivary secretion, although with either qualitative and/or quantitative alterations of its components.

Xerostomia has a high prevalence in the general population. Over 400 drugs are known to cause xerostomia and it is also associated with several pathologies, most of them chronic and highly prevalent. When gone untreated, xerostomia may significantly compromise patients' quality of life. With this dissertation, through a literature review, it is intended to present the etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of xerostomia, in light of current knowledge.

Keywords: Xerostomia, Xerostomia Treatment, Xerostomia Aetiology, Oral-Health Related Quality of Life.

Índice

Índice de figuras	5
Índice de tabelas	6
Lista de siglas	7
I. Introdução	11
II. Desenvolvimento.....	13
1. Metodologia	13
2. Epidemiologia da xerostomia.....	13
3. Impacto da xerostomia na qualidade de vida relacionada com a saúde oral (QdVRSO).....	16
4. Glândulas salivares.....	21
4.1. Histologia das glândulas salivares.....	21
4.2. Anatomia das glândulas salivares.....	24
5. Fisiologia da secreção salivar.....	28
6. Composição da saliva.....	33
7. Funções da saliva.....	35
8. Etiologia da xerostomia.....	39
8.1. Radioterapia.....	40
8.2. Farmacoterapia.....	42
8.3. Síndrome de Sjögren.....	44
8.4. Outras patologias.....	45
8.5. Envelhecimento e menopausa.....	49
8.6. Hábitos.....	50
9. Avaliação do doente xerostômico.....	51

9.1. Diagnóstico e avaliação da xerostomia.....	53
9.2. Diagnóstico e avaliação de hipofunção das glândulas salivares (HGS)....	58
9.2.1. Métodos de avaliação do fluxo de saliva total não estimulada.....	59
9.2.2. Métodos de avaliação do fluxo de saliva total estimulada.....	62
9.2.3. Métodos de avaliação do fluxo de saliva glandular.....	63
9.3. Outros meios complementares de diagnóstico.....	64
9.3.1. Exames laboratoriais.....	64
9.3.2. Exames imagiológicos.....	65
9.3.3. Exames anatomopatológicos.....	66
10. Opções terapêuticas na xerostomia.....	67
10.1. Prevenção.....	67
10.1.1. Prevenção da xerostomia induzida pela radioterapia.....	67
10.1.2. Prevenção das complicações da xerostomia.....	69
10.2. Tratamento das causas.....	71
10.3. Tratamento sintomático.....	73
10.3.1. Abordagens exógenas.....	73
10.3.2. Abordagens endógenas.....	74
10.3.2.1. Estimulação tópica da secreção salivar.....	75
10.3.2.2. Estimulação sistêmica da secreção salivar.....	76
10.3.2.3. Terapias genéticas e de regeneração tecidular.....	79
10.4. Outras medidas terapêuticas.....	79
III. Conclusão.....	81
IV. Bibliografia.....	83

Índice de figuras

Figura 1: Ilustração esquemática da histologia das glândulas salivares.....	23
Figura 2: Anatomia da glândula parótida.....	24
Figura 3: Anatomia das glândulas sublinguais e submandibulares.....	27
Figura 4: Imagens de tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada com ligandos radio-marcados para o antígeno específico prostático membranar (PET/CT PSMA).....	28

Índice de tabelas

Tabela 1: Constituintes da saliva total não estimulada e estimulada.....	34
Tabela 2: Funções da saliva e dos constituintes salivares.....	36
Tabela 3: Causas de xerostomia.....	41
Tabela 4: Medicamentos associados à xerostomia.....	43
Tabela 5: Principais sinais e sintomas de secura da cavidade oral.....	52
Tabela 6: Questionários para avaliação de secura da cavidade oral.....	54
Tabela 7: Versão original e versão portuguesa do Xerostomia Inventory.....	56
Tabela 8: Versão original e versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory...	58
Tabela 9: Métodos de colheita para avaliação do fluxo de saliva total.....	60

Lista de abreviaturas

ACh – Acetilcolina

AR – Artrite reumatoide

CBP – Cirrose biliar primária

cm – Centímetros

CMC – Carboximetilcelulose

CMV - Citomegalovírus

COVID-19 – Coronavírus disease 2019

DCEH – Doença crónica do enxerto contra o hospedeiro

DM – Diabetes mellitus

DRT – Doença renal terminal

ED – Ductos excretores

EGF – Fator de crescimento epidérmico

ES – Esclerose sistémica

FDA – Food and Drug Administration

GOHAI – Geriatric Oral Health Assessment Index

Gy – Gray

HBOT – Oxigenoterapia hiperbárica

HGS – Hipofunção das glândulas salivares

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HS – Hipossalivação

hSSPC – Células estaminais/progenitoras salivares humanas

HTA – Hipertensão arterial

HTLV-1 – Vírus linfotrópico T humano tipo 1

ID – Ductos intercalares

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IgA – Imunoglobulina A

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IgG – Imunoglobulina G

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada

ISN – Núcleo salivar inferior

KGF – Fator de crescimento de queratinócitos

l – Litro

LES – Lupus eritematoso sistêmico

ml/min – Mililitros por minuto

mg – Miligramas

NA – Noradrenalina

NaCl – Cloreto de sódio

NGF – Fator de crescimento nervoso

OHIP – Oral Health Impact Profile

OHIP-14 – Versão resumida do Oral Health Impact Profile

PET/CT PSMA – Tomografia por emissão de positrões/Tomografia computadorizada com ligandos radio-marcados para o antígeno específico prostático membranar

PRP – Proteínas ricas em prolina

QdV – Qualidade de vida

QdVRSO – Qualidade de vida relacionada com a saúde oral

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SCG – Gânglio cervical superior

SD – Ductos estriados

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

SNC – Sistema nervoso central

SS – Síndrome de Sjögren

SSN – Núcleo salivar superior

SXI – Summated Xerostomia Inventory

TB – Tuberculose

TENS – Estimulação elétrica nervosa transcutânea

VAS – Escala visual analógica

VEB – Vírus Epstein-Barr

VEGh – Glândula de Von Ebner humana

VHC – Vírus da hepatite C

XeQoLS – Xerostomia Related Quality of Life Scale

XI – Xerostomia Inventory

I – Introdução

O termo “xerostomia” deriva da junção das palavras gregas *xeros* (seco) e *stoma* (boca), significando “boca seca” (Mravak-Stipetić, 2012), tendo sido descrita, pela primeira vez, por Bartley em 1868, estabelecendo uma relação entre a sintomatologia apresentada pelos doentes e a repercussão desta na qualidade de vida desses doentes (Jiménez et al., 2009). A xerostomia é uma queixa frequente na consulta de medicina dentária e corresponde a um sintoma definido como percepção, pelo indivíduo, de sensação de boca seca (Niklander et al., 2017; Marín, Díaz-de-Valdés, Conejeros, Martínez, & Niklander, 2021; Stankeviciene, Puriene, Mieliauskaite, Stangvaltaite-Mouhat, & Aleksejuniene, 2021; Kapourani et al., 2022). Apesar disso tem sido, muitas vezes, desvalorizada, subdiagnosticada e insuficientemente tratada, tendo em conta o seu impacto negativo sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde oral dos doentes de todas as idades (Benn, Broadbent, & Thomson, 2015; Frydrych, 2016).

Na literatura científica, a expressão "boca seca" tem sido usada, muitas vezes, de forma pouco clara, como referência a duas condições que nem sempre estão relacionadas, a xerostomia e a hipofunção das glândulas salivares (HGS). Mercadante et al. (2021) definem xerostomia como a sensação subjetiva de secura da cavidade oral, reportada pelo doente, e a hipofunção das glândulas salivares (HGS) como uma taxa de fluxo salivar reduzida, medida objetivamente; a taxa de fluxo salivar é considerada baixa quando $< 0,2$ ml/min para a saliva total não estimulada. Os mesmos autores definem, ainda, hipossalivação (HS) como uma secreção salivar patologicamente baixa, normalmente como uma taxa de fluxo de saliva total, não estimulada, $< 0,1$ ml/min ou uma taxa de fluxo de saliva total, estimulada, $< 0,7$ ml/min medida por sialometria.

O estudo de Thomson, Chalmers, Spencer e Ketabi (1999a) mostrou que as duas condições, xerostomia e HGS, não tinham, necessariamente, de coexistir e que apenas coexistiam num número limitado de indivíduos (Thomson et al., 1999a; Thomson, 2015). Outros fatores, como alterações qualitativas e/ou quantitativas na composição salivar, parecem ser importantes para a percepção de secura da cavidade oral por parte dos doentes (Villa, Connell, & Abati, 2014; Frydrych, 2016; Donaldson & Goodchild, 2018; Marín et al., 2021). A secura da cavidade oral pode-se apresentar, assim, como um sintoma, a xerostomia, como um sinal, HGS, ou ambos, simultaneamente, ainda que a relação entre xerostomia e HGS, bem como os mecanismos pelos quais a HGS é interpretada pelo indivíduo como xerostomia, têm permanecido pouco claros (Thomson, 2015; Frydrych,

2016; Agostini et al., 2018). Ainda que não haja uma taxa de fluxo salivar mínima que caracterize a xerostomia, indivíduos considerados saudáveis tendem a apresentar queixas de secura oral quando a sua taxa de fluxo de saliva não estimulada diminui para valores inferiores a 50% do seu nível habitual (Frydrych, 2016; Riley, Glenny, Hua, & Worthington, 2017; Mercadante et al., 2021).

Tendo em conta a sua patogénese, a xerostomia pode ser classificada como xerostomia primária, como resultado de uma real HGS, ou como xerostomia sintomática (pseudo-xerostomia), em que o indivíduo tem a sensação de secura oral, mesmo que num contexto de adequada secreção salivar, ainda que com alterações qualitativas e/ou quantitativas dos seus constituintes (Tanasiewicz, Hildebrandt & Obersztyn, 2016).

Nesta dissertação de tese será abordada a xerostomia, em termos da sua epidemiologia, do seu impacto na qualidade de vida relacionada com a saúde oral do doente xerostómico, da sua etiologia e da avaliação e tratamento do doente xerostómico, à luz do conhecimento atual.

II. Desenvolvimento

1. Metodologia

Para a realização desta revisão da literatura foi feita uma pesquisa bibliográfica recorrendo aos motores de pesquisa e bases de dados PubMed®, SciELO®, MEDLINE®, Scopus®, b-On®, Science Direct®, Cochrane Library®, Google Scholar®, Wiley® e outras fontes secundárias. Foram introduzidas as seguintes palavras-chave: “*Xerostomia*”, “*Xerostomia treatment*”, “*Xerostomia aetiology*”, “*Oral-Health Related Quality of Life*” separadamente ou associadas pelos operadores de pesquisa booleanos (AND, OR e NOT). Foram analisados os artigos escritos em português, inglês e espanhol, e outros estudos baseados em evidências publicados nos últimos 10 anos (2012-2022). Como critérios de inclusão foram considerados: estudos em humanos, estudos realizados numa amostra constituída por indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, estudos realizados em indivíduos com xerostomia e estudos com avaliação da xerostomia com recurso a sialometria, *Xerostomia Inventory (Xi)* e *Summated Xerostomia Inventory (SXI)*. A seleção dos artigos foi feita com base no título, no resumo e na data da sua realização, considerando os artigos posteriores a 2012 e incluíram revisões narrativas, revisões sistemáticas, estudos observacionais e ensaios clínicos. Artigos adicionais relevantes foram encontrados e incluídos, através da pesquisa das listas de referências. Também foram incluídos alguns artigos anteriores a 2012, quando historicamente relevantes ou contendo informação considerada importante para uma melhor abordagem dos temas.

2. Epidemiologia da Xerostomia

A prevalência da xerostomia na população tem sido difícil de determinar. Os estudos epidemiológicos têm apresentado valores de prevalência diversos, entre 0,9% e 64,8% (Niklander et al., 2017). Já Agostini et al. (2018), numa revisão sistemática, encontraram valores de prevalência de 0,01% a 45,0% para a xerostomia e de 0,02% a 40,0% para a HS. A causa desta dificuldade tem sido atribuída às diferenças nas populações estudadas, condições de saúde de base dos indivíduos, às faixas etárias estudadas, áreas geográficas abrangidas, diferenças nos critérios de inclusão e exclusão das amostras, à dimensão e representatividade das mesmas, desenho dos estudos e diferentes critérios de avaliação da xerostomia e HGS.

Em 1994 Närhi analisou a prevalência de queixas de boca seca numa amostra de 368 idosos em Helsínquia. Xerostomia foi relatada por 46,0% dos indivíduos, mais frequentemente durante a noite (36,0%) e mais frequentemente pelas mulheres (14,0%) do que pelos homens (6,0%). Entre as mulheres, todas pós-menopáusicas, também foram detetadas taxas de fluxo salivar não estimulado muito baixas. A prevalência de HS foi superior nos indivíduos que referiam queixas de xerostomia (Närhi, 1994).

Thomson et al. (1999a), por seu lado, estudaram a prevalência de xerostomia e HGS numa população de 700 idosos (idade igual ou superior a 65 anos) do sul da Austrália. Os participantes do estudo que referiram sentir a boca seca “Sempre”, ou “Frequentemente”, foram categorizados como xerostómicos, representando 20,5% da amostra. Através da avaliação do fluxo salivar não estimulado, verificou-se que 22,1% dos indivíduos tinham um fluxo salivar $< 0,1\text{ml/min}$, tendo sido classificados como tendo HGS. Apenas 5,7% dos indivíduos da amostra estudada apresentou HGS e xerostomia simultaneamente, na maioria indivíduos do sexo feminino (8,1% contra 3,6% no sexo masculino). A prevalência, quer de xerostomia quer de HGS, foi maior no sexo feminino, que também apresentou taxas médias de fluxo salivar mais baixas. Estes resultados demonstraram que a xerostomia e a HGS, não tinham, necessariamente, de coexistir e que apenas coexistiam num número limitado de indivíduos (Thomson, 1999a; Thomson, 2015).

Em 2015, Benn et al. conduziram um estudo incidindo numa amostra de 2209 indivíduos maiores de 18 anos na Nova Zelândia, para determinação da prevalência de xerostomia em diferentes faixas etárias, a sua possível correlação com características sociodemográficas dos indivíduos e a Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral (QdVRSO). A presença de xerostomia foi determinada pela pergunta “Com que frequência sente a sua boca seca?” (considerando xerostómicos os indivíduos que responderam “Frequentemente” ou “Sempre”), exames clínicos e a versão resumida do Oral Health Impact Profile (OHIP-14), para avaliar a QdVRSO. A estimativa geral da prevalência de xerostomia foi de 13,1%, sendo mais elevada no sexo feminino (15,6%) do que no masculino (10,4%) e nas faixas etárias entre 25 e 34 anos (17,1%) e maiores de 75 anos (26,0%). Os autores sugerem que a prevalência elevada observada na faixa etária entre 25 e 34 anos possa estar relacionada com o consumo de bebidas com cafeína. A pontuação média no OHIP-14 foi 50% maior nos xerostómicos.

Niklander et al., em 2017, efetuaram um estudo para avaliar a prevalência de xerostomia, HS, fatores associados a estas condições e a QdVRSO de 566 indivíduos assistidos numa clínica universitária no Chile. A presença de xerostomia foi avaliada através da pergunta “Com que frequência sente a boca seca?”, sendo classificados como tendo xerostomia os que responderam “Frequentemente” ou “Sempre”. A severidade das queixas foi avaliada com uma Escala Analógica Visual (EAV) e o impacto da xerostomia na QdVRSO através da versão espanhola do OHIP-14 (OHIP-14sp). Por sialometria foram medidas as taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado. A prevalência geral apurada de xerostomia foi de 10,8%, 13,0% entre os indivíduos do sexo feminino e 6,1% entre os do sexo masculino. A idade foi considerada um fator de risco independente para o surgimento de xerostomia, tal como o sexo (indivíduos do sexo masculino tinham 1,56 vezes menos probabilidade de ter xerostomia) e a medicação. Em relação à medicação verificou-se que 42,4% dos indivíduos da amostra tomavam pelo menos um medicamento e que a prevalência de xerostomia nestes indivíduos era 17,9%, versus 5,5% nos que não tomavam, e que a probabilidade de ter xerostomia aumentava 1,12 vezes por cada medicamento tomado. Indivíduos com xerostomia tinham, também, menor QdVRSO, com pontuações superiores em todos os domínios do OHIP-14sp.

Na revisão sistemática de Agostini et al. (2018) sobre a prevalência mundial de xerostomia/hipossalivação, que incluiu 29 estudos efetuados até fevereiro de 2018, foi estimada uma prevalência de secura da cavidade oral em 22,0% da população, com prevalências mais elevadas observadas entre as pessoas mais idosas. A prevalência de xerostomia foi de 23,0% e a de HS foi de 20,0%. Considerando a faixa etária, os maiores valores de prevalência foram 27,2%, para xerostomia em estudos realizados apenas com idosos, e 26,0% para HS em estudos que abrangeram “adultos”. Em termos de distribuição geográfica, a prevalência de xerostomia e HS foram, respetivamente, 22,7% e 20,0% na Europa, 22,3% e 15,0% na Ásia e Oceânia e 25,9% e 35,0% nas Américas.

Jamieson e Thomson (2020) avaliaram a prevalência de xerostomia e eventuais associações numa amostra de 14 286 australianos com 15 ou mais anos de idade. Também neste estudo foi utilizada a pergunta “Com que frequência sente a boca seca?”, tendo sido classificados como xerostómicos os indivíduos que responderam “Frequentemente” ou “Sempre”. A prevalência apurada para a globalidade da amostra foi de 13,2%, variando entre 9,3% na faixa etária compreendida entre os 15 e os 34 anos de idade, e 26,5% entre os maiores de 75 anos. A prevalência da xerostomia foi, ainda, superior nos indivíduos

de níveis socioeconômicos mais desfavorecidos. Nas faixas etárias dos 55 aos 74 anos e de 75 ou mais anos, a prevalência foi superior no sexo feminino (20,2% e 30,0% respectivamente) do que no sexo masculino (15,0% e 21,9%).

Os dados epidemiológicos indicam que a xerostomia afeta uma maior percentagem de mulheres (principalmente pós-menopáusicas) do que de homens, parecendo aumentar com o aumento da idade, bem como com a toma de medicamentos, sendo mais frequente em indivíduos maiores de 65 anos. Ainda que com uma prevalência menor, a xerostomia também é um diagnóstico em adultos jovens. Tanasiewicz et al. (2016) referem uma prevalência da xerostomia de 20,0% em indivíduos entre os 18 e os 34 anos de idade. Jamieson e Thomson (2020) encontraram uma prevalência de xerostomia de 9,3% na faixa etária compreendida entre os 15 e os 34 anos de idade. Para além das prevalências apuradas no seu estudo, Benn et al. (2015) referem, ainda, prevalências de xerostomia de 10,0%, entre neozelandeses de 32 anos de idade, citando Thomson et al. (2006), e de 19,0% entre suecos de 20 anos de idade e de 18,0% entre suecos de 30 anos de idade, citando Nederfors et al. (1997). Segundo os autores, estes dados sugerem que a evolução clínica da “boca seca” pode ter início em idades precoces.

3. Impacto da xerostomia na qualidade de vida relacionada com a saúde oral (QdVRSO)

É inquestionável que a xerostomia tem impacto negativo sobre a qualidade de vida dos doentes afetados por essa condição (Miranda-Rius, Brunet-Llobet, Lahor-Soler, & Farré, 2015). A Organização Mundial de Saúde define qualidade de vida (QdV) como a percepção por parte dos indivíduos da sua posição na vida, no contexto dos sistemas culturais e de valores onde vivem, e em relação com os seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações, pelo que, vários fatores, incluindo a saúde oral, influenciam a QdV (Paredes-Rodríguez et al., 2016).

Um aspeto específico da QdV é a QdVRSO, e a avaliação do impacto da saúde oral sobre a QdV deve ser uma preocupação em medicina dentária (Stenman, Ahlqwist, Björkelund, & Hakeberg, 2012). Para Glick et al. (2016) a saúde oral engloba componentes tão diversos como a capacidade de sorrir, falar, cheirar, saborear, tocar, mastigar e engolir, além da possibilidade de transmitir todo um conjunto de emoções, agradáveis ou não, através da expressão facial.

A utilização de questionários sobre autopercepção e “ferramentas de medição” da QdVRSO, associados ao exame clínico, generalizou-se no início dos anos 90, principalmente no contexto da investigação (Stenman et al., 2012; Thomson, 2015). Xerostomia Related Quality of Life Scale (XeQoLS), Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) e Oral Health Impact Profile (OHIP) são exemplos dessas ferramentas, e permitem avaliar a autopercepção da saúde oral.

Criado por Henson, Inglehart, Eisbruch e Ship (2001), o XeQoLS (Anexos 1 e 2) é um questionário composto por 15 itens. Os 14 primeiros são agrupados em quatro domínios da QdVRSO (função física, função pessoal/psicológica, função social e dor/desconforto) e têm como objetivo medir a qualidade de vida em pacientes com xerostomia, quantificando o impacto da disfunção das glândulas salivares e da xerostomia nesses domínios. A quantificação é feita através de uma escala *Likert*, com pontuação de 0 a 4 pontos (0: “nunca”; 1: “raramente”; 2: “por vezes”; 3: “frequentemente”; 4: “muito frequentemente”). Quanto mais elevado o valor obtido, mais intensa será a sintomatologia apresentada e menor a QdV. O 15º item corresponde à questão “Se passasse o resto da sua vida com a secura na boca/garganta que tem neste momento, como se sentiria em relação a isso?”, com possibilidades de resposta variando entre “Muito satisfeito” e “Muito insatisfeito” (Henson et al 2001; Lastrucci et al., 2018). Este questionário apresenta elevada sensibilidade e reprodutibilidade tanto na medição da xerostomia quanto na avaliação do seu impacto sobre a QdV (Lastrucci et al., 2018).

O Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) (Anexos 3 e 4) é um questionário desenvolvido especificamente para a população idosa, composto por 12 perguntas relacionadas com a influência da saúde oral em três domínios: a função física (em termos de mastigação, deglutição e fala), a função psicossocial (nomeadamente em termos de preocupação com a saúde oral, satisfação ou não com a aparência, autoconsciência sobre a própria saúde oral e o evitar do contacto social devido a problemas orais) e a dor ou desconforto (uso de medicação para alívio destas condições). As opções de resposta podem ter de 3 a 6 categorias (de «sempre»: 0 pontos a «nunca»: 3 a 6 pontos) com uma pontuação total mais elevada indicando uma melhor QdVRSO (Atchison & Dolan, 1990; Carvalho, Manso, Escoval, Salvado, & Nunes, 2013; Lu et al., 2020). É considerado um instrumento válido na avaliação da QdVRSO dos idosos (Carvalho et al., 2013).

Desenvolvido por Slade e Spencer (1994), o Oral Health Impact Profile (OHIP) é um questionário composto por 49 itens medindo sete diferentes dimensões da QdVRSO: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem (Paredes-Rodríguez et al., 2016; Calik et al., 2021; Ferrandez-Pujante, Pons-Fuster, & López-Jornet, 2022). Devido à sua extensão o OHIP original era de utilização difícil em contexto de investigação ou na prática clínica diária (Slade, 1997; Paredes-Rodríguez et al., 2016). Em 1997 Slade publicou uma versão curta do OHIP composta por 14 itens abrangendo as mesmas dimensões da QdVRSO, o OHIP-14 (Anexos 5 e 6), colmatando essa limitação, sendo mais sucinto e necessitando de menos tempo para a sua aplicação (Slade, 1997; Stenman et al., 2012; Paredes-Rodríguez et al., 2016; Calik et al., 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022). As respostas são dadas segundo uma escala *Likert* de 0 a 4 pontos (0: “nunca”; 1: “quase nunca”; 2: “às vezes”; 3: “muitas vezes”; 4: “sempre”), com uma pontuação total entre 0 e 56 e em que pontuações mais elevadas indicam maior severidade das queixas e maior impacto negativo sobre a QdV (Slade, 1997; Stenman et al., 2012; Calik et al., 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022). O OHIP-14 é a ferramenta de avaliação da QdVRSO mais utilizada (Stenman et al., 2012; Paredes-Rodríguez et al., 2016), com boas qualidades psicométricas e permitindo medir a autopercepção dos impactos na QdV da condição de saúde oral (Slade & Spencer, 1994; Slade 1997; Afonso, Silva, Meneses, & Frias-Bulhosa, 2017; Calik et al., 2021).

A maioria dos estudos sobre QdVRSO e as suas diferentes dimensões têm mostrado que uma maior severidade da condição de saúde oral, de que são exemplo a xerostomia e/ou a HS, e disfunção ou limitação associadas, implicam um maior impacto negativo sobre a QdV dos doentes (Stenman et al., 2012). Segundo Ying e Thomson (2015) as implicações da secura da cavidade oral estendem-se para lá da própria cavidade oral, interferindo no dia-a-dia dos doentes, com impacto a nível físico, psicológico e social.

Henson et al., (2001) conduziram um estudo em 20 indivíduos sujeitos a radioterapia (RT) bilateral do pescoço, com o intuito de avaliar a secreção salivar parotídea ao longo de um ano após o final da RT, e se a preservação da parótida contralateral na RT seria acompanhada de melhoria da QdV ao longo do tempo, através da aplicação do XeQoLS no final da RT e após um ano. Nesse estudo verificaram que as pontuações obtidas no XeQoLS seguiam o padrão das taxas de fluxo salivar e que os

indivíduos que apresentavam fluxos salivares parotídeos (estimulados e não estimulados) mais elevados, quer no final da RT quer nas diferentes avaliações ao longo de um ano, tinham melhores pontuações no XeQoLS do que os indivíduos com fluxos salivares parotídeos mais baixos.

Num estudo de Locker (2003) em 225 idosos institucionalizados, no Canadá, que utilizou o GOHAI e o OHIP-14, ficou patente uma associação significativa entre xerostomia e QdVRSO. De igual modo, Gerdin, Einarson, Jonsson, Aronsson e Johansson (2006), num estudo envolvendo 41 idosos institucionalizados, na Suécia, com recurso a uma escala visual analógica (VAS), ao OHIP-14 e à medição das taxas de fluxo salivar, encontraram associações significativas entre a secura da cavidade oral, subjetiva e objetiva, e a QdVRSO. Também Lawrence, Thomson, Broadbent e Poulton (2008), num estudo com 924 indivíduos de 32 anos de idade, vivendo na comunidade, em Dunedin, Nova Zelândia, a quem foi aplicado o OHIP-14, concluíram que a xerostomia estava fortemente e independentemente associada com uma pior QdVRSO.

No estudo de Benn et al. (2015) a QdVRSO foi avaliada com recurso ao OHIP-14, com os indivíduos xerostómicos a obterem pontuações no OHIP-14 superiores em 50% às dos não xerostómicos, concluindo que a xerostomia tem impacto negativo sobre a QdV dos adultos de qualquer idade. O estudo de Paredes-Rodríguez et al. (2016), com 30 idosos institucionalizados, concluiu que uma maior sensação de secura da cavidade oral, avaliada pelo Xerostomia Inventory (XI), relacionava-se com uma pior QdV, avaliada pelo OHIP-14. Lu et al. (2020) num estudo envolvendo 1076 indivíduos maiores de 65 anos, vivendo na comunidade, utilizando o GOHAI na avaliação da QdVRSO e o Summated Xerostomia Inventory (SXI) na avaliação da xerostomia, concluíram que os indivíduos com xerostomia apresentavam menor QdVRSO do que os indivíduos sem xerostomia, e que a disfagia e a função mastigatória eram mediadoras dessa associação.

Dificuldades na função mastigatória e de deglutição são frequentemente referidas por doentes xerostómicos, apresentando ou não HS (Minicucci, Pires, Vieira, Miot, & Spoto, 2013; Escobar & Aitken, 2019; Assy, Jager, Mashhour, Bikker, & Brand, 2020; Marín et al., 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022), bem como alterações na perceção do sabor (Assy et al., 2020; Marín et al., 2021; Soares, Cavalcanti, Gonçalves, & Assis, 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022) e disfagia (Frydrych, 2016; Escobar & Aitken, 2019). A secura da cavidade oral impede, ainda, o normal “relacionamento” do indivíduo com a comida, limitando-o na escolha dos alimentos, quer por intolerância aumentada a

alimentos ácidos ou condimentados, quer por dificuldade em comer alimentos mais duros ou secos (Thomson, Lawrence, Broadbent, & Poulton, 2006; Lastrucci et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019) forçando-o a alterações na sua dieta, com eventual impacto negativo sobre o seu estado nutricional (Thomson, 2015; Frydrych, 2016).

Também a halitose é uma queixa frequente em doentes xerostómicos (Hopcraft & Tan, 2010; Frydrych, 2016; Escobar & Aitken, 2019; Ferrandez-Pujante et al., 2022), principalmente quando apresentam HS, podendo a halitose resultar de uma diminuição do efeito de limpeza da saliva, por diminuição do seu volume secretado, ou por patologia dentária ou dos tecidos moles da cavidade oral (Villa et al., 2014; Frydrych, 2016; Ferrandez-Pujante et al., 2022).

A xerostomia, com ou sem HS, também pode afetar a função da fala, podendo levar à perturbação do normal comportamento do indivíduo (Lastrucci et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019; Marín et al., 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022).

A utilização de próteses removíveis pode ser afetada pela secura da cavidade oral, o que se poderá dever quer à retenção diminuída das próteses e à sua consequente instabilidade, quer à maior suscetibilidade da mucosa oral seca a lesões traumáticas originadas pelas próteses (Hopcraft & Tan, 2010; Villa et al., 2014; Frydrych, 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Bogucki, 2018; Ferrandez-Pujante et al., 2022).

Desconforto, dor e sensação de queimadura da cavidade oral estão entre as queixas mais comuns nos indivíduos xerostómicos (Escobar & Aitken, 2019; Assy et al., 2020; Soares et al., 2021), sendo que a sensação de queimadura da cavidade oral é mais frequente nos que apresentam, também, HS (Soares et al., 2021). A xerostomia secundária à HS também pode estar associada a infeções, nomeadamente por fungos, como a *Candida spp* (Villa et al., 2014; Anil et al., 2016; Frydrych, 2016; Assy et al., 2020).

Uma das consequências possíveis, e com maior impacto negativo sobre a QdV, da secura persistente da cavidade oral, é a perda de peças dentárias (Frydrych, 2016). A diminuição da secreção salivar acarreta diminuição das suas propriedades antimicrobianas e diminuição da eliminação de microrganismos e partículas alimentares da superfície dos dentes e da mucosa oral (Minicucci et al., 2013; Frydrych, 2016; Ferrandez-Pujante et al., 2022). Assim, os indivíduos com xerostomia secundária à HS apresentam risco aumentado de desmineralização dentária acelerada, de desenvolvimento de cáries e de patologia periodontal (gengivite e periodontite) com a consequente

possibilidade de perda de dentes (Villa et al., 2014; Frydrych, 2016; Escobar & Aitken, 2019; Assy et al., 2020; Ferrandez-Pujante et al., 2022).

De um modo geral, os indivíduos com xerostomia apresentam limitações que afetam não só a sua saúde física mas, também, as componentes emocionais e sociais da sua vida (Kapourani et al., 2022). Hopcraft e Tan (2010) referem que os indivíduos xerostômicos tendem a alterar os seus comportamentos, evitando falar, rir ou sorrir, devido ao constrangimento causado pela sua aparência e condição de saúde oral, ou comer com outras pessoas, devido às dificuldades na mastigação e deglutição. As consequências potenciais da xerostomia persistente podem, eventualmente, aumentar o risco de depressão e isolamento social dos portadores desta condição (Frydrych, 2016).

4. Glândulas salivares

As glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais são glândulas pares e denominadas glândulas salivares major, com base na sua anatomia, histologia e características funcionais (Amano, Mizobe, Bando, & Sakiyama, 2012; Abdullah, Rivas, & Srinivasan, 2013; Priya, Anitha, Rajesh, & Masthan, 2020). As glândulas salivares minor são aglomerações submucosas de tecido salivar presente de forma disseminada na cavidade oral, seios paranasais, faringe e trato respiratório superior. O número estimado destas glândulas salivares é de cerca de 750 (Abdullah et al., 2013). Na cavidade oral estas glândulas salivares minor estão presentes nas mucosas bocais, palatina e labial, além de na língua, área sublingual e região retromolar (Miranda-Rius et al., 2015).

Em conjunto, estas glândulas produzem a saliva, uma substância aquosa e hipotónica, contendo enzimas digestivas, anticorpos, fatores de crescimento e compostos de revestimento das superfícies da cavidade oral, essenciais para as funções da fala, mastigação, deglutição, perceção do sabor e manutenção da homeostasia oral, componentes antibacterianos, de manutenção do pH e de auxílio ao equilíbrio hídrico do organismo (Amano et al., 2012; Priya et al., 2020).

4.1. Histologia das glândulas salivares

As glândulas salivares major possuem uma arquitetura semelhante (Figura 1), consistindo num sistema de canais ramificados, terminando no canal secretor principal

que se abre na cavidade oral, e estruturas no corpo da glândula, ácinos, que produzem dois tipos de fluidos, seroso e mucoso (Porcheri & Mitsiadis, 2019; Priya et al., 2020; Talha & Swarnkar, 2022).

As estruturas secretoras, os ácinos, são conjuntos de células epiteliais secretoras de saliva. Estão situadas no início das terminações ramificadas do sistema ductal glandular (Proctor, 2016). É nos ácinos que se gera o fluido salivar e onde ocorre a maior parte da síntese e secreção de proteínas da saliva (Hunter, 2013).

As células secretoras são de dois tipos, serosas e mucosas (Amano et al., 2012). Nas glândulas serosas (como as parótidas) as células acinares dispõem-se numa forma esférica; nas glândulas mucosas a sua disposição é tendencialmente tubular. Em ambos os tipos de glândulas estas células circunscrevem um lúmen que corresponde ao início do sistema ductal (Hunter, 2013). As terminações distais dos ácinos mucosos, nomeadamente das glândulas submandibulares e sublinguais, estão rodeadas por semiluas serosas. A saliva secretada pelas células destas semiluas é conduzida ao lúmen por canalículos intercelulares entre as células mucosas (Amano et al., 2012). Para Proctor (2016) o aspeto histológico das células acinares é determinado pelo tipo de proteínas para excreção, sintetizadas pelas células e armazenadas em grânulos citoplasmáticos. O conteúdo dos grânulos indica os tipos de saliva produzidos que, para o autor, podem ser descritos de modo simples como “saliva contendo mucinas” e “saliva não contendo mucinas”. Grânulos de secreção mucosos contêm quantidades significativas de mucina e glicoconjugados, enquanto grânulos de secreção serosos contêm pouca quantidade de glicoconjugados e maior quantidade de água e eletrólitos; grânulos serosos contendo glicoconjugados acídicos são denominados de seromucosos (Amano et al., 2012).

Nas glândulas salivares humanas o sistema de ductos é composto pelos ductos intercalares (ID), ductos estriados (SD), ductos excretorios (ED) e ductos excretorios principais, sendo que a saliva flui sequencialmente através desses ductos (Amano et al., 2012; Porcheri & Mitsiadis, 2019). Nas glândulas salivares minor, porém, a subdivisão desta em lóbulos não é completa e estas glândulas apresentam ductos excretorios individuais e curtos (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

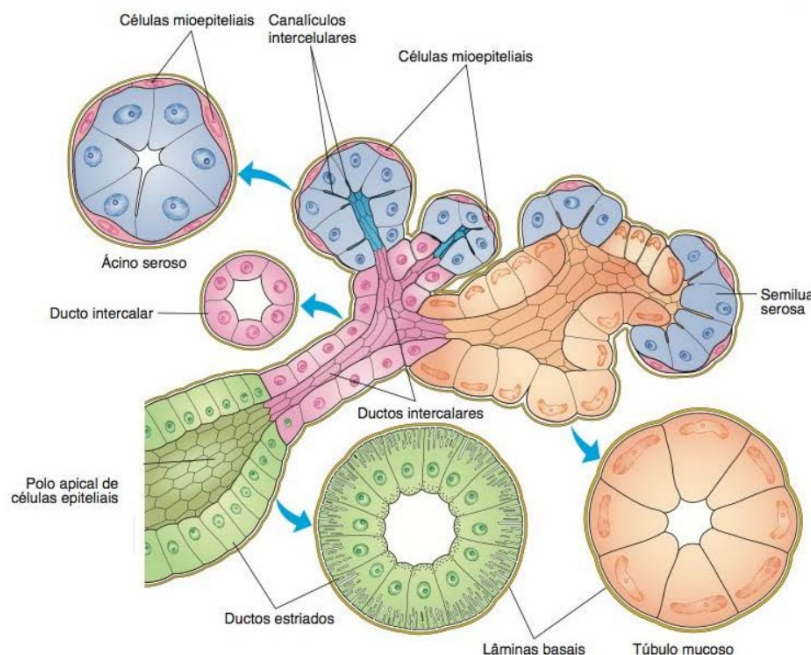


Figura 1: Ilustração esquemática da histologia das glândulas salivares (Junqueira & Carneiro, 2008)

Os ductos transportam e modificam a saliva antes da sua excreção através dos ductos principais (Priya et al., 2020). No sistema de ductos as terminações secretoras continuam-se com os IDs, formados por células epiteliais cuboides (Junqueira & Carneiro, 2008; Amano et al., 2012; Porcheri & Mitsiadis, 2019). Da união de vários desses ductos forma-se um SD, cujas estrias correspondem a invaginações da membrana plasmática basal (Porcheri & Mitsiadis, 2019). Nos SDs ocorrem processos de secreção e reabsorção de eletrólitos bem como processos de transporte ativo através de canais iônicos (Amano et al., 2012). Os SDs convergem no tecido conjuntivo que separa os lóbulos, originando os EDs (Junqueira & Carneiro, 2008).

Os ductos excretores principais das glândulas salivares major são designados de ductos de Stensen ou de Stenon (glândulas parótidas) e ductos de Wharton (glândulas submandibulares) (Miranda-Rius et al., 2015); no caso das glândulas sublinguais, estas não apresentam canais individuais bem definidos, drenando para o pavimento da cavidade oral através de múltiplos pequenos canais localizados na crista da prega sublingual (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

4.3. Anatomia das glândulas salivares

Glândulas Parótidas – As parótidas são as maiores glândulas salivares, sendo as suas porções superficiais palpáveis junto aos ramos da mandíbula (Abdullah et al., 2013; Hunter, 2013; Norton, 2017). As parótidas (Figura 2) têm forma de ferradura e situam-se anteriormente aos pavilhões auriculares e posteriormente aos ramos da mandíbula (Hunter, 2013; Norton, 2017). Tecido glandular parotídeo acessório é observado em cerca de 20% da população (Abdullah et al., 2013).

O ducto excretor principal de cada parótida, ducto de Stensen ou Stenon, tem cerca de 7cm de comprimento (Abdullah et al., 2013). Forma-se no interior da glândula, emerge da mesma a partir do seu bordo anterior, cruza anteriormente o músculo masséter, penetra no bucinador e abre-se numa papila no vestíbulo da boca em relação com a coroa do 2º molar superior (Norton, 2017; Porcheri & Mitsiadis, 2019; Priya et al., 2020). As parótidas são glândulas serosas, secretando saliva de teor aquoso com pouca ou nenhuma mucina (Hunter, 2013; Norton, 2017; Priya et al., 2020).

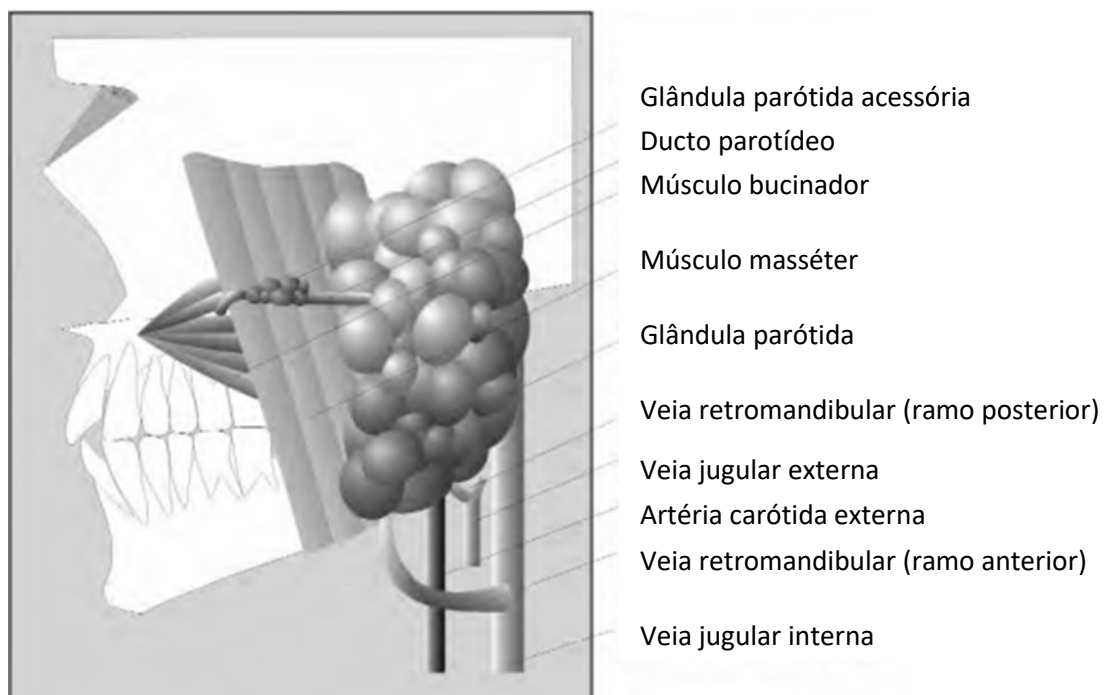


Figura 2: Anatomia da glândula parótida (Adaptado de Hunter, 2013)

A vascularização arterial das parótidas é assegurada pelas artérias temporal superficial e carótida externa. A vascularização venosa é efetuada por diversas veias que

drenam para as veias retromandibulares e para as jugulares externas. A drenagem linfática é feita através dos nódulos linfáticos parotídeos superficiais e profundos e pelos cervicais profundos (Hunter, 2013). A inervação pré-ganglionar parassimpática da parótida vem de fibras do nervo glossofaríngeo (IX par craniano) (Norton, 2017; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020), que se dirigem, através do núcleo salivar inferior (ISN), para o gânglio ótico, onde fazem sinapse. As fibras pós-ganglionares do gânglio ótico dirigem-se, depois, para a parótida, onde asseguram a inervação parassimpática para secreção de saliva serosa (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Por outro lado, a inervação simpática vem de ramos dos centros salivares simpáticos dos segmentos superiores da medula espinhal. As fibras pré-ganglionares do gânglio torácico, através do tronco simpático paravertebral, chegam ao gânglio cervical superior (SCG) onde fazem sinapse. As fibras simpáticas pós-ganglionares, ao deixar o SCG, dão ramos para os três pares de glândulas salivares major através do plexo da artéria carótida externa e dos seus ramos (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Glândulas Submandibulares – As submandibulares (Figura 3) são as segundas maiores glândulas salivares (Abdullah et al., 2013; Norton, 2017). Têm cerca de metade das dimensões das parótidas, têm forma de “C” e situam-se no triângulo submandibular, formado pelos ventres anterior e posterior do músculo digástrico e a margem inferior do corpo da mandíbula (Abdullah et al., 2013; Hunter, 2013; Norton, 2017).

Os ductos excretores principais das submandibulares, ductos de Wharton, emergem das superfícies mediais das glândulas (Abdullah et al., 2013), percorrem o espaço sublingual, abrindo-se nas carúnculas sublinguais ao lado do freio da língua, em conjunto com os principais canais excretores das glândulas sublinguais, os ductos de Bartholin (Norton, 2017; Pedersen, Sørensen, Proctor, & Carpenter, 2018; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020; Priya et al., 2020). As glândulas submandibulares contêm uma população mista de células acinares, com secreções mucosas mas, principalmente, serosas (Amano et al., 2012; Norton, 2017; Priya et al., 2020).

As submandibulares recebem irrigação arterial de ramos da artéria facial e alguns ramos da artéria lingual. A vascularização venosa é feita através das veias lingual e facial comum, enquanto a drenagem linfática ocorre pelos nódulos linfáticos submandibulares e pelas cadeias jugular e cervical profunda (Hunter, 2013). A inervação parassimpática das submandibulares é feita por fibras pré-ganglionares parassimpáticas pertencentes ao

nervo facial (VII par craniano) (Norton, 2017; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). Estas vêm do núcleo salivar superior (SSN) para o núcleo submandibular; daí, fibras curtas pós-sinápticas dirigem-se para as glândulas submandibulares. A inervação simpática das submandibulares é feita de forma semelhante à das parótidas (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Glândulas Sublinguais – As sublinguais (Figura 3) são as mais pequenas das glândulas salivares major (Abdullah et al., 2013; Hunter, 2013; Norton, 2017; Priya et al., 2020), tendo cerca de um quinto das dimensões das submandibulares (Hunter, 2013). Têm forma de amêndoa e situam-se no pavimento da boca, por cima do músculo milohioideu e por baixo das dobras da membrana da mucosa, entre a mandíbula e o músculo genioglosso (Abdullah et al., 2013; Hunter, 2013; Norton, 2017; Priya et al., 2020).

As sublinguais não possuem um ducto único dominante (Abdullah, et al., 2013); ao invés, vários pequenos ductos, entre 8 e 20 ductos de Rivinus, libertam as secreções nas dobras sublinguais (Hunter, 2013; Porcheri & Mitsiadis, 2019; Priya et al., 2020). Em alguns casos, alguns destes ductos podem juntar-se num ducto comum, o ducto de Bartholin, que tipicamente drena para o ducto de Wharton (ducto da submandibular) (Abdullah et al., 2013; Norton, 2017; Porcheri & Mitsiadis, 2019; Priya et al., 2020). As glândulas sublinguais são glândulas de secreção mista, embora predominantemente mucosa (Amano et al., 2012; Hunter, 2013; Norton, 2017; Priya et al., 2020). Os ácinos destas glândulas possuem células mucosecretoras centrais com semiluas serosas dispostas perifericamente (Amano et al., 2012).

A vascularização arterial das sublinguais provém do ramo sublingual da artéria lingual e do ramo submentoniano da artéria facial; a vascularização venosa provém do ramo submentoniano da veia facial. A drenagem linfática é feita para os nódulos linfáticos submandibulares (Hunter, 2013). A inervação parassimpática das glândulas sublinguais é semelhante à inervação parassimpática das glândulas submandibulares; a inervação simpática das sublinguais é feita de forma semelhante à das submandibulares e parótidas (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

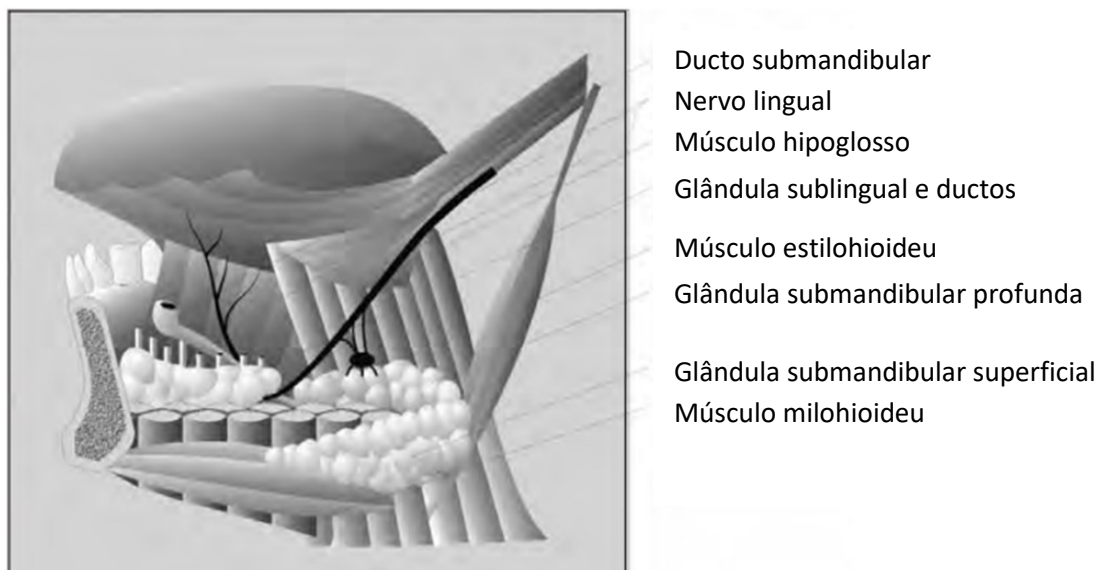


Figura 3: Anatomia das glândulas sublinguais e submandibulares (Adaptado de Hunter, 2013)

Glândulas Salivares Minor – As glândulas salivares minor localizam-se na submucosa da cavidade oral, seios paranasais, faringe, laringe, traqueia e brônquios (Abdullah et al., 2013; Proctor, 2016). Estão particularmente concentradas na boca, lábios, palato e língua; as gengivas, o palato duro anterior e as cordas vocais têm escassas concentrações destas glândulas (Abdullah et al., 2013; Hunter, 2013). As glândulas salivares minor agrupam-se em glândulas bucais, labiais, palatinas, glossopalatinas e linguais (Hunter, 2013; Kapourani et al., 2022). As glândulas bucais e labiais são mistas (serosas e mucosas); as palatinas, glossopalatinas e linguais são glândulas mucosas, com exceção das glândulas de von Ebner, que se encontram em relação com as papilas circunvaladas da língua, que são serosas (Hunter, 2013; Proctor, 2016).

As glândulas salivares minor têm sistemas ductais curtos, com células semelhantes às dos IDs, mas com poucas células reconhecíveis como células de SDs (Proctor, 2016). Os ductos interlobulares abrem-se, normalmente, diretamente para a maior parte da superfície da mucosa oral, com exceção do palato duro e gengiva (Proctor, 2016; Kapourani et al., 2022).

Em 2021, Valstar et al. avaliaram 100 indivíduos, com idades entre 53 e 84 anos, através da técnica imagiológica PET/CT PSMA (tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada com ligandos radio-marcados para o antígeno específico prostático membranar). Os autores dizem ter observado, em todos eles,

estruturas localizadas bilateralmente na zona da nasofaringe (Figura 4, indicadas por setas azuis), com padrão de fixação de ligando semelhante ao das glândulas salivares major.

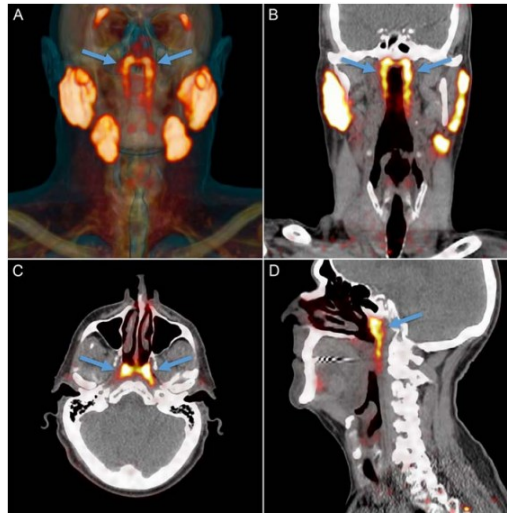


Figura 4: Imagens de PET/CT PSMA (Valstar et al., 2021)

Essas estruturas estendiam-se da base do crânio, para baixo, ao longo da parede faríngea posterolateral, como massas PSMA-positivas, em relação com os tórus tubáricos. Tendo em conta a sua localização, os autores denominaram essas estruturas de *tubarial glands* e especulam que sejam uma nova entidade anatômica e funcional, fazendo parte do sistema de glândulas salivares.

5. Fisiologia da secreção salivar

A saliva é uma solução aquosa e hipotônica que protege todos os tecidos da cavidade oral (Hunter, 2013; Miranda-Rius et al., 2015; Silverthorn, 2017). A saliva total contém pequenas quantidades de fluido crevicular gengival, células epiteliais, substâncias exógenas e microrganismos da cavidade oral (Hunter, 2013; Miranda-Rius *et al*, 2015; Mercadante *et al*, 2021).

O fluxo diário normal de saliva está compreendido entre 0,5 e 1,5 l, dependendo da fonte bibliográfica, sendo que a saliva estimulada constitui 80 a 90% desse volume (Humphrey & Williamson, 2001; Hunter, 2013; Silverthorn, 2017). Cerca de 90% do volume de secreção salivar diário é produzido pelas glândulas salivares major; esse volume salivar é composto em cerca de 60% por secreções das glândulas submandibulares, 20 a 25% por secreções das glândulas parótidas e 7 a 8% por secreções

das glândulas sublinguais, sendo os restantes 8 a 10% secreções das glândulas salivares minor (Humphrey & Williamson, 2001; Miranda-Rius et al., 2015; Fornari, Bergonci, Stein, Agostini, & Rigo, 2021). Em caso de estimulação mecânica do fluxo salivar (mastigação), estas percentagens alteram-se, sendo as glândulas parótidas responsáveis por mais de 50% do volume salivar; a estimulação química (sabor dos alimentos) leva a um aumento acentuado da secreção das parótidas e das submandibulares (Humphrey & Williamson, 2001; Pedersen et al., 2018). Existe uma grande variabilidade individual em termos de taxas de fluxo salivar. A taxa média de fluxo salivar não estimulado, durante o período de vigília, é de 0,3 a 0,5 ml/min; valores entre 0,01 e 0,1 ml/min indicam HS. Taxas de fluxo de saliva estimulada compreendidas entre 1,0 e 2,0 ml/min são consideradas normais (Miranda-Rius et al., 2015; Kapourani et al., 2022).

As glândulas salivares são densamente innervadas pelo sistema nervoso autónomo, com innervação por fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas que medeiam a salivação (Hunter, 2013; Patel & Hoffman, 2014; Proctor, 2016; Porcheri & Mitsiadis, 2019). Essa dupla innervação garante secreção de saliva sob qualquer condição fisiológica e controla o volume e o tipo de saliva secretada (Amano et al., 2012; Hunter, 2013). A secreção salivar é um reflexo neuro-mediado, que compreende uma porção sensorial aferente, levando impulsos induzidos pela estimulação, uma conexão central (os núcleos salivares na medula) e uma porção eferente secretora (as fibras simpáticas e parassimpáticas que innervam as glândulas) (Hunter, 2013; Pedersen et al., 2018; Talha & Swarnkar, 2022). Tanto os estímulos aferentes quanto os eferentes modulam o controlo neuronal da salivação (Miranda-Rius et al., 2015).

A secreção salivar tem uma elevada correlação com a ação da acetilcolina (ACh) (Proctor, 2016). De uma forma geral, a estimulação parassimpática, através da ACh, ativa os recetores muscarínicos nas células acinares, principalmente os recetores M3 e, em menor grau, recetores M1, estimulando a produção de saliva (Patel & Hoffman, 2014; Proctor, 2016; Porcheri & Mitsiadis, 2019; Talha & Swarnkar, 2022). A innervação parassimpática é o estímulo primário para a secreção da saliva (Silverthorn, 2017), mas a estimulação simpática também pode aumentar a secreção salivar, embora numa menor extensão (Hunter, 2013).

A innervação simpática controla a secreção de saliva através da noradrenalina (NA), com ativação de recetores adrenérgicos α e β (Porcheri & Mitsiadis, 2019). Quando há maior estimulação simpática, as secreções têm maior conteúdo proteico oriundo das

células acinares, mas menor volume, enquanto numa maior estimulação parassimpática as secreções são mais aquosas e de maior volume (Porcheri & Mitsiadis, 2019; Rao, Akula, Satyanarayana, & Indugu, 2019; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). A estimulação simpática é especialmente importante para os processos de exocitose, modulação do metabolismo proteico e de vasoconstrição (Miranda-Rius et al., 2015; Som & Miletich, 2015); a estimulação parassimpática aumenta a produção de saliva, o metabolismo glandular, os processos de transporte nas células acinares e ductais e o aporte sanguíneo às glândulas salivares (Hunter, 2013; Som & Miletich, 2015; Rao et al., 2019). A produção de saliva desenrola-se em duas fases (Catalán, Nakamoto, & Melvin, 2009; Miranda-Rius et al., 2015):

1ª Fase: As células acinares produzem uma saliva primária isotônica semelhante ao plasma; transportadores e canais iônicos promovem um transporte iônico vetorial, no sentido luminal (Miranda-Rius et al., 2015).

2ª Fase: Este fluido rico em cloreto de sódio (NaCl) é modificado ao longo do seu trajeto pelo epitélio ductal, onde a maior parte do NaCl é reabsorvida e onde é secretado potássio. Como o epitélio ductal é pouco permeável à água, a saliva final é hipotônica (Catalán, et al., 2009; Miranda-Rius et al., 2015; Proctor, 2016).

O grau de hipotonicidade da saliva é dependente da sua taxa de fluxo; a saliva estimulada, secretada numa taxa de fluxo mais elevada, tem uma maior concentração de sal, enquanto uma taxa de fluxo mais baixa resulta numa saliva mais hipotônica e rica em potássio (Proctor, 2016). A secreção salivar, por seu lado, é uma combinação de três eventos:

1 – A estimulação colinérgica pelas terminações nervosas parassimpáticas inicia a passagem de fluidos do plasma para o lúmen dos ácinos (Porcheri & Mitsiadis, 2019);

2 – Ocorre exocitose de proteínas dos grânulos citoplasmáticos das células dos ácinos para o lúmen acinar, principalmente por ação da NA libertada pelas terminações nervosas simpáticas (Proctor, 2016; Porcheri & Mitsiadis, 2019);

3 – Estímulos simpáticos e parassimpáticos levam à contração mecânica dos ácinos pelas células mioepiteliais (Porcheri & Mitsiadis, 2019).

A saliva primária, assim formada, acumula-se no lúmen acinar e entra no sistema de ductos, ao longo do qual a sua composição química é modificada (Proctor, 2016; Porcheri & Mitsiadis, 2019).

A salivação, sob controlo do sistema nervoso autónomo, pode ser desencadeada por múltiplos estímulos, incluindo visão, cheiro, sabor, som da confeção dos alimentos, contato, mastigação e até mesmo o pensamento (Miranda-Rius et al., 2015; Silverthorn, 2017; Talha & Swarnkar, 2022). Estes estímulos iniciam o processo de secreção salivar por excitação do ISN e do SSN, através do nervo facial (VII par) e glossofaríngeo (IX par) (Hunter, 2013; Miranda-Rius et al., 2015; Porcheri & Mitsiadis, 2019).

O sabor, sendo a acidez o mais estimulante e a doçura o menos (Humphrey & Williamson, 2001), e a mastigação são os principais estímulos (Hunter, 2013; Miranda-Rius et al., 2015). O sabor estimula quimiorreceptores nas papilas gustativas no epitélio do dorso da língua, desencadeando aumento da secreção salivar por parte das glândulas salivares major (Proctor, 2016). Este reflexo gustatório-salivar conduz a um aumento de secreção de saliva com elevada concentração em proteínas, especialmente pelas submandibulares (Pedersen et al., 2018). Os estímulos mecânicos levam a um aumento da secreção salivar por parte das glândulas salivares major, por ativação de mecanorreceptores na mucosa oral e no ligamento periodontal (Proctor, 2016). Este reflexo mastigatório-salivar, por ativação de fibras parassimpáticas, resulta num aumento da secreção de saliva aquosa, em particular pelas parótidas (Pedersen et al., 2018). Segundo Valstar et al. (2021) as centenas de glândulas salivares minor da cavidade oral secretam saliva, continuamente, sob exclusiva influência da inervação parassimpática, não sendo as suas taxas de fluxo influenciadas por estímulos salivares.

Reflexos com origem no esófago, estômago ou em zonas mais proximais do intestino, também estimulam a salivação. Por exemplo, náuseas, vômitos ou a distensão destes órgãos, induzem aumento da secreção salivar por ação do nervo vago (X par) (Hunter, 2013; Miranda-Rius et al., 2015; Pedersen et al., 2018). Em situações de *stress*, medo ou ansiedade, pode haver redução da secreção salivar e sensação de boca seca. Nestas situações podem ocorrer efeitos inibitórios sobre os núcleos salivares, com supressão da estimulação parassimpática das glândulas e consequente redução da secreção e alteração da composição da saliva, devido à predominância de estimulação simpática (Hunter, 2013; Proctor, 2016; Kapourani et al., 2022).

As taxas de fluxo salivar também exibem ritmos circadianos e circanuais, com picos e depressões (Kaae, Stenfeldt, & Eriksen, 2016; Pedersen et al., 2018; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). A taxa de fluxo salivar não estimulado tipicamente tem o seu valor mais baixo cerca das 06.00 h e o pico por volta das 18.00 h ou associada a períodos de maior estimulação, como após as refeições (até 7 ml/min) (Pedersen et al., 2018; Fornari et al., 2021). Durante o sono o fluxo salivar é praticamente nulo (Humphrey & Williamson, 2001; Hunter, 2013; Proctor, 2016). A secreção salivar não estimulada também tem um ritmo circanual, sendo mais baixa durante o verão e mais alta durante o inverno (Humphrey & Williamson, 2001; Pedersen et al., 2018).

Outros fatores que afetam a secreção e/ou composição salivar são: hormonas, como os androgénios, estrogénios e glucocorticoides (Hunter, 2013), idade, género, número de dentes em boca, peso corporal (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020), patologias locais ou sistémicas afetando diretamente as glândulas salivares (Humphrey & Williamson, 2001), hepatopatias, malnutrição, depressão, doenças neurológicas, diabetes, dor crónica, entre outras (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020), e medicamentos (Hunter, 2013; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

6. Composição da Saliva

A saliva é composta por água, que representa mais de 99,0% do seu volume, e por outros constituintes (Tabela 1) que englobam eletrólitos, minerais, sistemas tampão, fatores de crescimento, citocinas, enzimas, imunoglobulinas e outras proteínas, lípidos e glúcidos (Maddu, 2019; Kapourani et al., 2022). A composição da saliva está dependente da inervação pelo sistema nervoso autónomo e do tipo de células acinares que a secretam (Humphrey & Williamson, 2001; Kapourani et al., 2022). As glândulas salivares major são responsáveis pelo volume salivar e pela sua composição eletrolítica. A saliva produzida pelas glândulas salivares minor, apesar do seu menor volume, apresenta uma concentração elevada de componentes do sistema AB0 sanguíneo e de origem leucocitária, além de uma fração relativamente elevada das mucinas salivares que participam na lubrificação da cavidade oral (Miranda-Rius et al., 2015).

Os diferentes constituintes salivares, ainda que surjam na saliva em pequenas concentrações e variando com as taxas de fluxo, asseguram um extenso conjunto de funções (Humphrey e Williamson, 2001). Para as poderem desempenhar, esses constituintes possuem um conjunto de características-chave (Łysik, Niemirowicz-Laskowska, Bucki, Tokajuk, & Mystkowska, 2019):

- A forma/conformação das partículas. A histatina e a estaterina possuem uma atividade biológica máxima ao adotarem uma conformação alfa-helicoidal;

- A multifuncionalidade. As mucinas são responsáveis pela proteção e lubrificação dos tecidos orais, participam na formação do bolo alimentar e têm a capacidade de interagir com diferentes microrganismos;

- Redundância. As funções de diferentes constituintes salivares sobrepõem-se, de modo a que a deficiência de um deles possa ser compensada pela presença de outro;

- Anfifuncionalidade. Um constituinte salivar pode apresentar um comportamento diferente dependentemente do contexto, podendo esse comportamento ser benéfico ou prejudicial para o indivíduo. A amílase em solução pode unir-se a bactérias e promover a sua eliminação; quando estas estão aderidas à superfície da cavidade oral a amílase, ao decompor o amido, fornece às bactérias hidratos de carbono fermentáveis, com a consequente formação de ácidos e desmineralização do esmalte.

Tabela 1: Constituintes da saliva total não estimulada e estimulada (Hunter, 2013; Kumar et al., 2017)

Constituinte salivar	Não estimulada	Estimulada
Água (em % do volume salivar)	99,55%	99,53%
Sólidos (em % do volume salivar)	0,45%	0,47%
pH	7,04	7,61
Constituintes Inorgânicos		
Sódio (mmol/L)	5,76	20,67
Potássio (mmol/L)	19,47	13,62
Cálcio (mmol/L)	1,32	1,47
Magnésio (mmol/L)	0,20	0,15
Bicarbonatos (mmol/L)	5,47	16,03
Cloretos (mmol/L)	16,40	18,09
Fosfatos (mmol/L)	5,69	2,70
Fluoretos (µmol/L)	1,37	1,16
Tiocianato (mmol/L)	0,70	0,34
Iodetos (µmol/L)	Dado não disponível	13,8
Constituintes Orgânicos		
Proteínas Totais (mg/L)	1630	1350
Albumina (mg/L)	51,2	60,9
Aminoácidos (µmol/L)	780	567
Amilase ((U = mg maltose/ml/min)	317	453
Lisozima (mg/L)	28,9	23,2
Lactoferrina (mg/L)	8,4	5,5
Estaterina (µmol/L)	4,93	Dado não disponível
Imunoglobulina A (mg/L)	76,1	37,8
Imunoglobulina G (mg/100ml)	1,4	Dado não disponível
Mucina5B (maior peso molecular) (mg/L)	830	460
Mucina7 (menor peso molecular) (mg/L)	440	320
Glicose (µmol/L)	79,4	32,4
Citrato (mg/100ml)	1,0	1,0
Lactato (mmol/L)	0,20	0,22
Amónia (mmol/L)	6,86	2,87
Ureia (mmol/L)	3,57	2,65
Ácido Úrico (mg/100ml)	1,5	3,0
Creatinina (mg/100ml)	0,1	Dado não disponível
Lípidos totais (mg/L)	12,1	13,6
Colesterol (mg/100ml)	8,0	Dado não disponível

7. Funções da Saliva

A saliva desempenha um conjunto de funções essenciais para a manutenção da saúde oral (Tabela 2). Estas funções estão na estreita dependência de uma adequada interação da saliva com as diferentes superfícies da cavidade oral, com diferentes características, nomeadamente em termos de polaridade, textura e dureza (Proctor, 2016).

A saliva elimina substâncias da cavidade oral, possui sistemas tampão para regulação do pH oral, atua como reservatório de iões, permite a manutenção da mineralização dentária, participa no crescimento, diferenciação e reparação dos tecidos, atua sobre a flora microbiana, participa no equilíbrio hídrico do organismo, lubrifica e hidrata os tecidos orais contra agressões térmicas, mecânicas, químicas e microbianas, auxilia na função da fala e participa na mastigação, deglutição e digestão dos alimentos, bem como na perceção do seu sabor (Furness, Bryan, McMillan, Birchenough, & Worthington, 2013; Donaldson & Goodchild, 2018). Reduções das taxas de fluxo salivar e/ou alterações dos seus componentes levam não só a uma deterioração da saúde oral mas, também, a um impacto negativo sobre a QdV dos indivíduos (Mravak-Stipetić, 2012; Minicucci et al., 2013; Niklander et al., 2017).

Proteção da denteição – A saliva atua como um reservatório de iões cálcio e fosfato para a remineralização da estrutura dentária (Kaplan & Baum, 1993; Hunter, 2013; Maddu, 2019). A saliva é mantida numa situação de supersaturação destes iões através da ação de proteínas como a estaterina e as proteínas ricas em prolina (PRP) (Osório, Luís, Ribeiro, Luís, & Neves, 2000; Carpenter, 2013; Maddu, 2019). Esta função inicia-se no período pré-eruptivo do dente. A saliva fornece cálcio, fósforo, magnésio e flúor durante a formação e maturação do dente e, depois, à superfície do esmalte (Mandel, 1987; Kumar et al., 2017). Proteção adicional é garantida através da ação de lubrificação da saliva, por ação da película de esmalte adquirida, composta, essencialmente, pelas mucinas e lípidos, além da estaterina e das PRPs (Osório et al., 2000; Carpenter, 2013). Esta película também protege os dentes de agressões mecânicas, térmicas e químicas e regula a adesão inicial de microrganismos, que é um passo crucial no desenvolvimento da flora microbiana oral (Carpenter, 2013; Hunter, 2013; van 't Hof, Veerman, Amerongen, & Ligtenberg, 2014).

Tabela 2: Funções da saliva e dos constituintes salivares (Falcão, da Mota, Pires, & Bezerra, 2013; Miranda-Rius et al., 2015)

Função salivar	Efeitos	Constituintes salivares
Integridade dentária	Maturação do esmalte Proteção contra desmineralização Remineralização	Cálcio, fosfatos Mucinas, fosfatos, cálcio Estaterina, cálcio, fosfatos e proteínas ricas em prolina (PRPs)
Reparação tecidular	Reparação das mucosas orais, da orofaringe e gástrica	Fator de crescimento epidérmico (EGF), Fator de crescimento nervoso (NGF)
Proteção dos tecidos moles	Lubrificação, lavagem, formação de película	Glicoproteínas ricas em prolina, mucinas, água
Sistema tampão	Manutenção do pH	Bicarbonato, fosfatos, proteínas
Defesa antioxidante	Eliminação de radicais livres, prevenção da sua formação e reparação dos danos	Ácido úrico, albumina, α -tocoferol, glutathione, betacaroteno, ácido ascórbico
Defesa antimicrobiana	Ação de barreira	Glicoproteínas
	Ação antibacteriana	Imunoglobulinas, lisozima, lactoferrina, cistatinas, mucinas, lactoperoxidase, lipocalina da VEGh, histatina, aglutinina, catelicidinas
	Ação antivírica	Imunoglobulinas, mucinas, cistatinas, peroxidases
Digestão	Ação antifúngica	Imunoglobulinas, cromogranina A, mucinas, histatina
	Formação do bolo alimentar	Água, mucinas
	Neutralização do pH do bolo alimentar	Bicarbonato, fosfatos, proteínas
Percepção do sabor	Digestão de amido, lípidos e proteínas	Amilase, lipase, protéases, DNase, RNase
	Solubilização de moléculas	Água
	Maturação dos botões gustativas das papilas gustativas	Zinco, gustina

Proteção dos tecidos moles da cavidade oral – Algumas proteínas salivares ligam-se covalentemente às células da mucosa oral, como as PRPs, as mucinas e, provavelmente, proteínas ricas em cisteína e lípidos, formando complexos macromoleculares que revestem a mucosa. Esta película salivar das mucosas constitui a estrutura base do mecanismo de defesa inato da cavidade oral (Kaplan & Baum, 1993; Pedersen et al., 2018; Maddu, 2019). As mucinas têm propriedades reológicas que lhes permitem manter-se em contacto com a superfície oral, atuando como barreira de proteção e auxiliando na hidratação das mucosas (Hunter, 2013; Kumar et al., 2017). Também os fatores EGF e NGF participam na proteção dos tecidos moles, quer da cavidade oral quer do esófago e do estômago, promovendo a sua reparação (Mandel, 1987; Kaplan & Baum, 1993; Kumar et al., 2017).

Função antimicrobiana – Esta ação pode ser específica, por imunoglobulinas, ou inespecífica, por ação das mucinas, enzimas, peptídeos e outras proteínas, auxiliando no controlo da flora microbiana oral (Hunter, 2013; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). A atividade destes constituintes é potenciada pelas mucinas que asseguram a sua concentração na interface entre os tecidos orais e o ambiente externo (Kumar et al., 2017). Imunoglobulinas A (IgA) atuam na superfície das mucosas neutralizando vírus, atuando contra antígenos bacterianos e agregando bactérias impedindo a sua adesão aos tecidos, ação de agregação esta que se pensa também ser efetuada pelas mucinas de maior peso molecular (Amerongen & Veerman, 2002; Kumar et al., 2017; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). Lisozima, lactoferrina e peroxidases são exemplos de enzimas com ação antibacteriana (Humphrey & Williamson, 2001; Maddu, 2019; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). A lisozima causa lise bacteriana por degradação da parede celular de bactérias Gram-positivas em especial dos *Streptococcus mutans*; peptídeos ricos em histidina têm ação bactericida, de inibição da sua multiplicação e ação antifúngica, nomeadamente sobre a *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (Morinushi, Murayama, & Kinjyo, 2004; Maddu, 2019). A lactoferrina é eficaz contra bactérias que requerem ferro para o seu metabolismo, competindo com elas por esse elemento (Kumar et al., 2017; Maddu, 2019). A peroxidase salivar leva à formação de produtos que interferem com o metabolismo bacteriano (Kumar et al., 2017). Algumas proteínas também possuem atividade antivírica, nomeadamente a aglutinina (Maddu, 2019). A aglutinina salivar também tem a capacidade de agregar *Streptococcus spp.*,

facilitando a sua eliminação (Amerongen & Veerman, 2002; Hunter, 2013; Kumar et al., 2017).

Digestão e percepção do sabor – A saliva possui α -amílase, protéases, DNase, RNase e lipase, que iniciam a divisão de macromoléculas dos alimentos (hidratos de carbono, proteínas, ácidos nucleicos e lípidos) (Kaplan & Baum, 1993). A α -amílase salivar é um importante componente das secreções das glândulas salivares submandibulares e parótidas, sendo a enzima mais abundante na saliva (Pedersen et al., 2018; Maddu, 2019; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). A α -amílase degrada o amido em maltose e dextrinas (Hunter, 2013; Pedersen et al., 2018). No entanto, o papel desta enzima na digestão de hidratos de carbono é mínimo, devido à rápida deglutição da comida (Mandel, 1987; Kumar et al., 2017) e à sua inativação pela acidez gástrica (Pedersen et al., 2018). A lipase lingual inicia a digestão dos lípidos, nomeadamente triglicerídeos, na cavidade oral e estômago (Carpenter 2013; Pedersen et al., 2018; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020) onde, ao contrário da α -amílase, consegue atuar (Mandel, 1987). No entanto, o papel da lipase lingual na lipólise também é considerado pouco significativo (Pedersen et al., 2018). A saliva também participa na percepção do sabor dos alimentos, solubilizando as moléculas gustativas e promovendo a sua interação com os recetores celulares nas papilas linguais (Hunter, 2013; Kumar et al., 2017; Pedersen et al., 2018; Maddu, 2019). Uma proteína salivar, a gustina, em ligação ao zinco, parece mediar essa percepção do sabor (Mandel, 1987; Kumar et al., 2017). A formação do bolo alimentar é outra das importantes funções da saliva. Durante a mastigação os alimentos são fragmentados e misturados com a saliva, tornando-se mais lubrificados, macios e expostos às enzimas digestivas. Estes processos são facilitados pelas mucinas e pelo alto conteúdo em água da saliva (Carpenter, 2013; Kumar et al., 2017; Pedersen et al., 2018; Maddu, 2019).

Manutenção do pH oral – O pH da cavidade oral é mantido num nível fisiológico entre 6.5 e 7.4, por ação da saliva (Falcão et al., 2013; Monasterios & Llabrés, 2014; Kumar et. al., 2017; Pedersen et al., 2018). O bicarbonato é considerado o sistema tampão mais importante na proteção dos tecidos orais (Kumar et al., 2017). Também é importante na proteção do esófago de ácidos gástricos residuais, uma vez que a sua concentração na saliva aumenta significativamente durante a ingestão de alimentos (Kaplan & Baum, 1993; Hunter, 2013; Kumar et al., 2017). Também as histatinas têm um papel importante

na capacidade tampão da saliva, bem como os fosfatos e a ureia (Kaplan & Baum, 1993; Maddu, 2019).

Limpeza e eliminação de detritos da cavidade oral – As características de fluidez e viscoelasticidade da saliva são fundamentais para a limpeza e eliminação de restos alimentares e de microrganismos, bem como para a lubrificação e humedecimento da cavidade oral e da orofaringe, facilitando, também, a função da fala (Pedersen et al., 2018). O fluxo salivar, potenciado pela ação dos lábios e da língua, permite a remoção de microrganismos e restos alimentares dos dentes e da mucosa oral (Kumar et al., 2017).

Funções excretoras – O álcool e vários medicamentos são excretados na saliva. Porém, uma vez que a maior parte da saliva é deglutida e não eliminada, esta não constitui uma via de eliminação eficaz, já que esses compostos podem ser reabsorvidos em outros órgãos do sistema digestivo (Mandel, 1987; Hunter, 2013; Kumar et al., 2017).

Equilíbrio hídrico – As glândulas salivares fazem parte de um sistema de manutenção de um adequado nível de hidratação. Em situações de desidratação uma diminuição da taxa de fluxo de saliva não estimulada ativa osmorreceptores na cavidade oral originando, por integração hipotalâmica, a sensação de sede e a diminuição da produção de urina (Mandel, 1987; Hunter, 2013; Kumar et al., 2017).

8. Etiologia da xerostomia

Dependendo da sua natureza, as causas de xerostomia podem ser sistêmicas ou locais e, dependendo da sua duração, esta condição pode ser transitória ou persistente (Tanasiewicz et al., 2016). Segundo Rao et al. (2014) as causas de xerostomia podem ser divididas em duas categorias principais (Tabela 3): causas primárias ou diretas, que são condições de saúde que afetam diretamente as glândulas salivares, diminuindo as taxas de fluxo salivar; causas secundárias ou indiretas que são aquelas em que a xerostomia surge como um efeito secundário.

Entre todas as causas de xerostomia, a radioterapia da cabeça e pescoço, a farmacoterapia e algumas doenças autoimunes, em particular a síndrome de Sjögren, são consideradas as mais comuns (Furness et al., 2013; Gómez-Moreno et al., 2013; Miranda-Rius et al., 2015; Agostini et al., 2018).

8.1. Radioterapia

A xerostomia é um efeito adverso comum da radioterapia, seja esta administrada como tratamento primário, concomitante ou adjuvante, em casos de neoplasia da cabeça e pescoço, uma vez que o tecido salivar é sensível à radiação (Hunter, 2013; Kubbi, Reddy, Duggi, & Aitha, 2015; Tanasiewicz et al., 2016; Jose et al., 2018). Apesar dos tecidos glandulares terem um índice mitótico baixo, o que, em teoria, os tornaria relativamente estáveis e radio-resistentes, a RT causa lise das células glandulares.

A RT da cabeça e pescoço tanto pode causar efeitos agudos como efeitos a longo prazo ao nível dos tecidos glandulares, da sua função e da constituição da própria saliva. A saliva passa de uma secreção fluida com pH neutro, para uma secreção espessa de acidez aumentada (Anil et al., 2016). A extensão desse dano depende da dose recebida, da duração da exposição e da dimensão da área irradiada (Kubbi et al., 2015; Tanasiewicz et al., 2016; Jose et al., 2018; Talha & Swarnkar, 2022). As parótidas são as glândulas mais radiosensíveis (Kubbi et al., 2015; Jose et al., 2018), seguidas das submandibulares, sublinguais e glândulas salivares minor (Jose et al., 2018). A atrofia acinar e a inflamação crónica glandular são consideradas marcas da xerostomia induzida pela radiação. Fibrose periductal e intralobular estão presentes, mas há preservação da estrutura dos ductos excretores (Talha & Swarnkar, 2022).

Em doentes que recebem uma dose de radiação de 10 Gy há uma disfunção glandular reversível (Tanasiewicz et al., 2016); no entanto, doses de 20 Gy podem causar cessação permanente da secreção salivar se administradas em sessão única (Jose et al., 2018). Doses entre 50 e 60 Gy causam disfunção irreversível das glândulas salivares (Anil et al., 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Jose et al., 2018). Imediatamente após o início da RT têm sido observadas reduções de 60% nas taxas de fluxo salivar (Tanasiewicz et al., 2016). Os efeitos agudos ocorrem durante a primeira semana de tratamento e a deterioração da função glandular continua, até à quase totalidade, em 6 a 8 semanas (Anil et al., 2016). A degradação dessa função continua meses após a RT. Cerca de metade dos doentes sujeitos a RT por carcinoma da faringe referem xerostomia anos após o tratamento (Anil et al., 2016). Num estudo prospetivo, em doentes tratados com ¹³¹I (iodo radioativo) por neoplasia da tiroide, foi observada uma redução da taxa de fluxo salivar estimulado em 34% dos indivíduos na consulta de seguimento aos 5 meses; aos 5 anos 16,4% dos doentes referiam xerostomia persistente e 47,4% dos doentes apresentaram, à

cintigrafia, alterações em, pelo menos, uma das glândulas salivares major (Sunavala-Dossabhoy, 2018).

Tabela 3: Causas de xerostomia (Monasterios & Llabrés, 2014; Mortazavi, Baharvand, Movahhedian, Mohammadi, & Khodadoust, 2014; Anil et al., 2016; Tanasiewicz et al., 2016)

Causas primárias	
Patologia das glândulas salivares	Agenesia das glândulas salivares (com ou sem displasia ectodérmica), traumatismo das glândulas salivares, sialadenite, sialolitíase, estenoses do sistema ductal, síndrome de Mikulicz, neoplasias
Patologia autoimune/inflamatória crônica	Síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, colite ulcerosa, cirrose biliar primária
Infeções	Vírus da imunodeficiência humana/Síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV/SIDA), vírus da hepatite C (VHC), vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), vírus Epstein-Barr (VEB), citomegalovírus (CMV), paramixovírus, SARS-CoV-2, <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i>
Doenças granulomatosas	Sarcoidose, Tuberculose
Doenças de armazenamento	Amiloidose, hemocromatose
Doenças endócrinas	Diabetes Mellitus, patologias da tireoide, síndrome de Cushing, doença de Addison
Patologia neurológica	Doença de Parkinson, doença de Alzheimer, paralisia de Bell, lesões mecânicas dos nervos periféricos, neuropatia do gânglio trigeminal, paralisia do glossofaringeo (com dificuldade na mastigação e deglutição)
Condições psicogênicas	<i>Stress</i> , ansiedade, depressão, esquizofrenia, neurose, transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia)
Outras	Fibrose quística, hipertensão arterial, fibromialgia síndrome da fadiga crônica, displasia ectodérmica, doenças renais e diálise renal, anemia, gastrite atrófica, deficiências nutricionais (deficiências vitamínicas B1, B2, B6 e B12) xerostomia idiopática (causa desconhecida)
Causas secundárias	
Iatrogenia	Farmacoterapia, radioterapia e quimioterapia, doença do enxerto versus hospedeiro
Gerais	Envelhecimento, sexo feminino, hábitos alcoólicos, hábitos tabágicos, respiração oral, desidratação (baixo consumo de líquidos, febre, sudorese excessiva, vômitos, diarreia), comprometimento da função mastigatória

8.2. Farmacoterapia

Os medicamentos associados à secura da cavidade oral são referidos como “xerogénicos”. Estes medicamentos podem reduzir as taxas de fluxo salivar, alterar o limite da percepção da secura oral, originando as queixas de xerostomia, ou originar ambas as condições (Thomson, 2015). A xerostomia ocorre frequentemente como efeito secundário adverso da medicação (Tanasiewicz et al., 2016). Ainda assim, de uma forma geral, medicamentos em doses terapêuticas não provocam danos na anatomia das glândulas salivares, pelo que a xerostomia é reversível com a suspensão da medicação (Tanasiewicz et al., 2016; Jose et al., 2018). De acordo com a bibliografia científica, mais de 400 medicamentos de 42 grupos farmacológicos estão associados à xerostomia (Tabela 4) (Furness et al., 2013; Gómez-Moreno et al., 2013; Kubbi et al., 2015; Tanasiewicz et al., 2016). Segundo Anil et al. (2016) estes medicamentos incluem:

- Medicamentos que causam lesão direta das glândulas salivares, como os citotóxicos;
- Medicamentos anticolinérgicos, como a atropina e a escopolamina;
- Medicamentos psicoativos de ação central, como os antidepressivos tricíclicos, a fenotiazina, as benzodiazepinas e os opióides;
- Medicamentos que atuam no sistema nervoso autónomo simpático, tais como simpaticomiméticos (efedrina) e anti-hipertensores, incluindo antagonistas- $\alpha 1$ (prazosina e terazosina), agonistas- $\alpha 2$ (clonidina) e β -bloqueadores (atenolol e propranolol);
- Medicamentos que causam depleção de fluidos, como os diuréticos.

Diversos autores referem que a prevalência de xerostomia e HGS aumenta em indivíduos polimedicados e que quanto maior o número de medicamentos tomados maior a probabilidade de ocorrência dessas condições (Hunter, 2013; Proctor, 2016; Chan et al., 2021; Soares et al., 2021). O número de medicamentos tomados é considerado mais importante que o tipo de medicamentos (Tanasiewicz et al., 2016) e esse número é considerado um melhor preditor do risco de HGS do que fatores como a idade ou o sexo (Soares et al., 2021). Storbeck, Qian, Marek, Caplan e Marchini (2022) conduziram um estudo em 11106 indivíduos com idade superior a 65 anos com o intuito de avaliar a associação entre o número de medicamentos tomados e a presença de xerostomia. O número médio de medicamentos tomados era de 7 e 38,5% dos indivíduos referiram

queixas de xerostomia. O estudo revelou que os indivíduos que tomavam 11 ou mais, 7 a 10 ou 4 a 6 medicamentos tinham, respectivamente, 3,34, 2,07 e 1,38 vezes maior probabilidade de terem xerostomia que os indivíduos que tomavam de 0 a 3 medicamentos. O número de medicamentos tomados revelou uma forte e dose-dependente associação com xerostomia. Além do maior número de medicamentos, também os seus efeitos sinérgicos xerostomizantes, maiores dosagens e maior duração do tratamento farmacológico aumentam o risco de xerostomia (Anil et al., 2016).

Tabela 4: Medicamentos associados à xerostomia (Gómez-Moreno et al., 2013; Mortazavi et al., 2014; Aitken-Saavedra et al., 2017)

Tipo de medicamento	Exemplos
Diuréticos	Clorotiazida, hidroclorotiazida
Antidepressivos	Amitriptilina, imipramina, reboxetina, bupropiona
Antiepiléticos	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato, valproato de sódio, zonisamida, carbamazepina
Ansiolíticos	Benzodiazepinas (diazepam, oxazepam, lorazepam)
Neurolépticos	Derivados da fenotiazina, butirofenona, tioxantenos
Broncodilatadores	β 2-adrenomiméticos, glucocorticoides inalados, anticolinérgicos inalados (ipratropio)
Antidiabéticos orais	Metformina, fenformina, buformina
Anticolinérgicos	Atropina, homatropina, escopolamina
Anti-hipertensores	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs): enalapril, captopril, lisinopril, perindopril
Opioides	Morfina, codeína, metadona, petidina
Imunoestimulantes	Interferão- α
Agentes anti refluxo gastroesofágico	Inibidores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol)
Supressores do apetite	Sibutramina
Medicação para enxaquecas	Rizatriptano
Anti-histamínicos	Clemastina
Outros	Ácido acetilsalicílico, suplementos de ferro

Muitos dos medicamentos associados à xerostomia atuam no sistema nervoso central (SNC) ou na junção neuroglandular (Furness et al., 2013; Talha & Swarnkar,

2022). Uma vez que as células secretoras das glândulas salivares recebem estimulação através de recetores muscarínicos M1 e M3 e recetores adrenérgicos $\alpha 1$ e $\beta 1$, envolvidos na iniciação da secreção salivar, a xerostomia é causada pela supressão da produção de ACh pelo SNC (Arany, Kopycka-Kedzierawski, Caprio, & Watson, 2021; Soares et al., 2021; Talha & Swarnkar, 2022) ou pela interferência na transmissão de sinais nas junções neuro-efetoras parassimpáticas e neuro-efetoras adrenérgicas (Jose et al., 2018; Arany et al., 2021; Soares et al., 2021; Talha & Swarnkar, 2022). Anti-hipertensores, nomeadamente diuréticos, são também frequentemente associados a xerostomia e HGS (Furness et al., 2013; Appleby et al., 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Chan et al., 2021). Segundo Chan et al. (2021) esta associação depende do mecanismo de ação dos medicamentos; os que atuam a nível renal acarretam maior risco (odds ratio de 5,91).

Também a medicação antineoplásica utilizada em quimioterapia (QT) está associada à xerostomia, sendo esta uma das queixas mais comumente reportadas pelos doentes submetidos a estes tratamentos (Furness et al., 2013; Kubbi et al., 2015). A xerostomia advém dos efeitos lesivos deste tipo de medicação sobre a mucosa oral e sobre as glândulas salivares. A nível da mucosa oral, estes fármacos, como o 5-fluorouracilo, a cisplatina ou a ciclofosfamida, podem exercer efeitos diretos, com descamação, ulceração e atrofia da mucosa (Barbieri, Costa & Guerra, 2020); a nível das glândulas salivares a sua ação provoca danos celulares e funcionais, com diminuição dos fluxos de saliva e modificações nos seus constituintes, com aumento da sua viscosidade (Kubbi et al., 2015; Park, Noh, & Choi, 2018; Barbieri et al., 2020). A xerostomia associada à QT é transitória e a sua severidade está dependente do número de fármacos utilizados (Plemons, Al-Hashimi, Marek, & American Dental Association Council on Scientific Affairs, 2014; Assy & Brand, 2018; Donaldson & Goodchild, 2018; Mercadante et al., 2021).

8.3. Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crónica das glândulas salivares e lacrimais (Anil et al., 2016). Pode ser classificada como primária, na qual existe, apenas, afeção dos olhos e boca (xerostomia e queratoconjuntivite seca), ou secundária em que, além da xerostomia e queratoconjuntivite seca, surge associada a outra patologia do tecido conjuntivo, mais frequentemente artrite reumatoide (AR) esclerose sistémica (ES) ou lúpus eritematoso sistémico (LES) (Rao et al., 2014; Anil et

al., 2016). A SS caracteriza-se por inflamação e infiltração crônicas das células acinares (por macrófagos, mastócitos, plasmócitos e linfócitos T e B) com consequente fibrose, e xerostomia por HGS (Altamimi, 2014; Rao et al., 2014; Talha & Swarnkar, 2022). A prevalência estimada na população é de 0,6% sendo maior entre os 40 e os 50 anos e no sexo feminino (Anil et al., 2016). A prevalência de xerostomia em doentes com SS é de quase 100% (Anil et al., 2016).

8.4. Outras patologias

Artrite reumatoide (AR) – é uma doença do tecido conjuntivo com uma prevalência na população de 1%, predominantemente em mulheres (Mortazavi et al., 2014). A AR altera a estrutura e a função das glândulas salivares, com diminuição das taxas de fluxo salivar e alterações na composição da saliva (Anil et al., 2016). A xerostomia pode decorrer de SS secundária ou da medicação (Anil et al., 2016). A SS é comum na AR, apresentando-se frequentemente com HGS e xerostomia (Altamimi, 2014; Mortazavi et al., 2014; Anil et al., 2016).

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) – o LES é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, afetando a pele, o sistema musculoesquelético, as membranas serosas (como a pleura, o peritoneu e o pericárdio), o SNC e os rins (Jensen, Bergem, Gilboe, Husby, & Axéll, 1999). É mais comum em mulheres, podendo surgir em qualquer idade, ainda que seja mais frequente entre os 10 e os 50 anos. Mais de 75% dos indivíduos com LES apresentam xerostomia e o LES está associado a taxas de fluxo salivar não estimulado diminuídas (Mortazavi et al., 2014).

Cirrose biliar primária (CBP) – é uma doença colestática progressiva que destrói os canais biliares intra e extra-hepáticos e que afeta, predominantemente, mulheres entre os 50 e os 70 anos de idade. Para além da icterícia, fadiga e disfagia, a CBP também é causa de xerostomia. Estima-se que 47% a 73% dos indivíduos com CBP tenham sintomatologia semelhante à SS (Millsop, Wang, & Fazel, 2017).

Diabetes mellitus (DM) – é uma doença endócrina caracterizada por déficit de produção e/ou de resposta à insulina, com alteração do metabolismo da glicose e alteração das suas concentrações séricas. A DM pode ser classificada como DM Tipo 1 ou DM Tipo 2, sendo a Tipo 2 a mais frequente (Mortazavi et al., 2014). A DM Tipo 1 é resultante

de uma diminuição acentuada da secreção de insulina, por causas genéticas ou por doenças autoimunes; a DM Tipo 2 caracteriza-se por resistência à ação da insulina e redução moderada da sua secreção (Mortazavi et al., 2014). Queixas de boca seca são frequentemente reportadas por doentes diabéticos (Altamimi, 2014; Appleby et al., 2016; Tanasiewicz et al., 2016). Na DM mal controlada essas queixas podem relacionar-se com a poliúria e a desidratação (Mortazavi et al., 2014). Em doentes com DM Tipo 2, taxas de fluxo salivar reduzidas, frequentemente verificadas, podem relacionar-se com alterações glandulares (Anil et al., 2016). Segundo Kubbi et al. (2015), doentes com DM mal controlada têm taxas de fluxo salivar parotídeo inferiores às de doentes com bom controle da doença. A prevalência de xerostomia em doentes com DM Tipo 2 é de 14% a 62%; em doentes com DM Tipo 1 a prevalência é superior a 50% em adolescentes (Mortazavi et al., 2014).

Hipertensão arterial (HTA) – caracteriza-se por uma pressão anormalmente elevada do fluxo sanguíneo nas artérias, com um risco aumentado de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais, enfartes do miocárdio, surgimento de aneurismas, insuficiência cardíaca e nefropatia. Entre as queixas orais manifestadas pelos doentes medicados para patologia cardiovascular a xerostomia é a mais comum (Altamimi, 2014).

Doenças autoimunes da tiroide – são as doenças endócrinas imuno-mediadas mais comuns, com uma prevalência de 5% a 15% em mulheres e 1% a 5% em homens (Mortazavi et al., 2014). Nestas patologias os doentes apresentam anticorpos séricos contra antígenos da tiroide. Em muitos casos observa-se, para além da patologia tiroideia, SS com consequentes queixas de xerostomia (Millsop et al., 2017).

Actinomicose – é a infecção pela bactéria *Actinomyces israelii* e outras espécies de *Actinomyces*, afetando principalmente homens entre os 30 e os 60 anos. Cerca de metade dos casos envolvem a região cervical, podendo envolver as glândulas salivares. Quando tal acontece, a colonização dos ductos das glândulas submandibulares e parótidas origina HGS e formação local de abscessos (Mortazavi et al., 2014).

Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana/Síndrome de imunodeficiência humana adquirida (VIH/SIDA) – manifestações orais desta condição surgem em 30% a 80% dos doentes (Altamimi, 2014; Mortazavi et al., 2014). As lesões orais surgem, normalmente, quando o sistema imunitário se começa a debilitar e são consideradas preditoras da progressão da doença (Altamimi, 2014). A prevalência da xerostomia nos

doentes com VIH/SIDA é estimada entre 1,2% e 63,0% (Mortazavi et al., 2014; Anil et al., 2016), sendo que a idade e a duração da infeção determinam a ocorrência de xerostomia (Tanasiewicz et al., 2016). Pensa-se que xerostomia possa surgir por efeitos secundários da medicação utilizada no controlo da doença ou por proliferação de células CD8+ nas glândulas salivares major (Mortazavi et al., 2014; Anil et al., 2016).

Infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) – a infeção pelo VHC frequentemente dá origem a manifestações extra-hepáticas que envolvem, também, as glândulas salivares (Porter, Scully, & Hegarty, 2004). A xerostomia é comum nestes doentes, com valores de prevalência de 5% a 55% (Mortazavi et al., 2014); em doentes com hepatite C crónica a prevalência é de 10% a 35% (Anil et al., 2016). As características histopatológicas da inflamação glandular relacionada com o VHC são semelhantes às da SS, embora em menor grau (Porter et al., 2004). A xerostomia também constitui um efeito adverso da terapia farmacológica da hepatite C (Mortazavi et al., 2014).

Infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) – O VEB é um herpes-vírus humano responsável por uma infeção latente, de longo prazo, de linfócitos B, denominada mononucleose infecciosa por VEB (MI-VEB), que atinge cerca de 30% dos adolescentes e adultos jovens (Mortazavi et al., 2014). A infeção por VEB está associada a diversas patologias autoimunes, entre elas a SS. Pensa-se que o atingimento das glândulas salivares resulte da infeção e de fenómenos de autoimunidade (Mortazavi et al., 2014; Millsop et al., 2017).

Infeção pelo citomegalovírus (CMV) – é uma infeção comum entre jovens, com uma prevalência estimada de 47% a 89% (Mortazavi et al., 2014). Na infeção por CMV pode ocorrer destruição imunológica das células ductais das glândulas salivares devido à expressão de antígenos de CMV por parte destas células, com consequente surgimento de xerostomia (Mortazavi et al., 2014; Millsop et al., 2017).

Infeção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) – o HTLV-1 está associado a patologias autoimunes por infeção de células imunitárias (linfócitos T e linfócitos B) induzindo a sua ativação e proliferação (Lima et al., 2016). Estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas estejam infetadas com o HTLV-1 e que a prevalência de anticorpos anti-HTLV-1 no sangue periférico dos doentes com SS possa ser superior a 30% (Mortazavi et al., 2014). Segundo Lima et al. (2016) existe uma associação entre o HTLV-1 e AR, polimiosite e SS.

Infeção pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – sintomatologia oral tem sido cada vez mais detetada em doentes e recuperados/sobreviventes da infeção pelo SARS-CoV-2. Na fase inicial da doença são detetadas taxas de fluxo salivar diminuídas, com surgimento de secura da cavidade oral (xerostomia e HGS) (Freni et al., 2020; Tsuchiya, 2021). O epitélio das glândulas salivares medeia a entrada, replicação, ativação das células imunitárias e transmissão viral do SARS-CoV-2, envolvidos na patogénese da xerostomia associada à COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) (Chowdhury, Grigoriadou, & Bombardieri, 2021).

Sarcoidose – é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida caracterizada por granulomas epitelioides não-caseosos. A sarcoidose raramente envolve a cavidade oral. A xerostomia, quando presente, surge associada a aumento de volume das glândulas parótidas e sublinguais (Filho, Barbosa, Sousa, & Prates, 2010). A sarcoidose foi sugerida como critério de diagnóstico de SS (Mortazavi et al., 2014).

Tuberculose (TB) – é uma infeção causada por bactérias das espécies *Mycobacterium* que afeta, principalmente, os pulmões. A TB pode afetar outros órgãos, mas o envolvimento das glândulas salivares é muito raro. A situação é mais frequente em homens, geralmente entre os 30 e os 40 anos, manifestando-se como uma protuberância na zona parotídea (Bakir et al., 2022). Doentes com TB podem apresentar HGS, queixas de xerostomia e/ou aumento do volume glandular com formação de granulomas ou quistos na glândula afetada (Mortazavi et al., 2014).

Hemocromatose – corresponde a uma situação de sobrecarga de ferro em vários órgãos, de etiologia hereditária (Mortazavi et al., 2014). A xerostomia deve-se à deposição de ferro nas glândulas salivares (Millsop et al., 2017). Indivíduos com hemocromatose mas com níveis normais de ferritina apresentam taxas de fluxo salivar normais, enquanto nos indivíduos que têm níveis de ferritina aumentados a taxa de fluxo salivar estimulada está diminuída (Mortazavi et al., 2014).

Amiloidose – é caracterizada por deposição de um material proteico, amiloide, em espaços extracelulares de órgãos e tecidos, com consequências variáveis para estes (Millsop et al., 2017). Nódulos amiloides orais e macroglossia, presentes em 10% a 40% dos casos, são efeitos do envolvimento oral. A xerostomia decorre da destruição glandular por deposição amiloide (Mortazavi et al., 2014).

Doença renal terminal (DRT) – a secura da cavidade oral tem uma prevalência elevada em doentes com DRT (Mortazavi et al., 2014; Tanasiewicz et al., 2016; Laheij et al., 2022). A poliúria associada a esta patologia, uma dieta com restrição de líquidos, medicação com efeito xerostomizante, o próprio processo de diálise, bem como atrofia e fibrose das glândulas salivares podem ser fatores etiológicos (Mortazavi et al., 2014; Laheij et al., 2022). Alterações da secreção salivar e do pH (devido ao aumento da concentração de ureia) provocam rápida progressão de cáries, gengivite e periodontite (Tanasiewicz et al., 2016).

Displasia ectodérmica – é uma doença hereditária que afeta os tecidos de origem ectodérmica. Devido à hipoplasia ou aplasia das glândulas salivares, a displasia ectodérmica cursa com xerostomia severa (Mortazavi et al., 2014).

Doença crónica do enxerto contra o hospedeiro (DCEH) – a DCEH é uma doença imunomediada que afeta 40% a 70% dos doentes sujeitos a transplante de medula óssea. Manifestações orais, como a xerostomia, são comuns em indivíduos afetados pela doença (Mortazavi et al., 2014; Millsop et al., 2017). Os mecanismos fisiopatológicos da xerostomia e HGS observadas na DCEH são infiltração linfocítica, destruição do parênquima e fibrose das glândulas salivares (Mortazavi et al., 2014).

Doença de Parkinson – É uma patologia frequente, progressiva e debilitante. Indivíduos com esta patologia parecem produzir menos saliva que o normal (Mortazavi et al., 2014). Medicação antiparkinsoniana, como bromocriptina, carbidopa e trihexifenidilo, por exemplo, podem causar xerostomia (Millsop et al., 2017).

Desidratação – Febre, sudorese excessiva, diarreia e vômitos, hemorragias e queimaduras, podem causar desidratação levando a possíveis queixas de xerostomia. Em indivíduos com doença de Alzheimer a desidratação é frequente, pelo que a secura da cavidade oral pode ocorrer (Altamimi, 2014).

8.5. Envelhecimento e menopausa

Alguns autores referem que existem evidências de que com a idade ocorre uma deterioração do parênquima glandular, com substituição deste por tecido conjuntivo e tecido adiposo, com consequente redução das taxas de fluxo salivar. Essa deterioração pode levar à perda de 30% das células acinares das glândulas salivares (Aitken-Saavedra

et al., 2017; Millsop et al., 2017). A degenerescência das células acinares, com o envelhecimento, atinge mais as submandibulares, pelo que a taxa de fluxo salivar não estimulado é mais afetada (Gómez-Moreno et al., 2013; Hunter, 2013). Segundo Millsop et al. (2017), nos idosos também ocorrem alterações na composição da saliva, nomeadamente nas concentrações de sódio, potássio, lisozima, lactoferrina, PRPs e imunoglobulina A, bem como diminuição das taxas de fluxo salivar, quando em comparação com adultos mais jovens. Para Hunter (2013) a taxa de fluxo salivar total é independente da idade e quando ocorre é secundária a patologias presentes e/ou a fármacos. Também Mravak-Stipetić (2012) refere que, na ausência de patologias significativas ou toma de medicamentos, a função salivar não se deteriora com a idade, havendo estabilidade quer das taxas de fluxo salivar quer dos constituintes salivares e que a idade, por si só, não causa HGS.

No caso da mulher, a redução da produção de estrogénio durante a menopausa pode levar a uma diminuição acentuada das taxas de fluxo salivar, com HS e xerostomia. Xerostomia, boca ardente e disgeusia são os principais sintomas orais em mulheres pós-menopáusicas (Anil et al., 2016; Konidena et al., 2016). Para Anil et al. (2016) a diminuição da progesterona e do estrogénio são as principais causas desses sintomas, enquanto Konidena et al. (2016) sugerem que essa sintomatologia também poderá estar associada a déficits vitamínicos, hipocalcémia ou fatores psicológicos decorrentes da menopausa.

8.6. Hábitos

Fatores ligados aos estilos de vida também contribuem para a prevalência de boca seca. Os hábitos tabágicos e de consumo de bebidas com cafeína podem contribuir para a secura da cavidade oral. O consumo de bebidas alcoólicas e a utilização de colutórios e elixires com elevada concentração de álcool também estão associados a boca seca (Millsop et al., 2017). Nestes casos, a secura da cavidade oral pode ser revertida evitando o hábito ou diminuindo o consumo do produto em causa. O ressonar intenso, as infeções das vias aéreas superiores, a desidratação, a sensação de medo e a respiração oral também podem provocar, temporariamente, xerostomia (Han, Suarez-Durall, & Mulligan, 2015).

9. Avaliação do doente xerostômico

Clinicamente a secura da cavidade oral pode variar de uma ligeira diminuição do fluxo salivar, transitória, até uma deterioração severa da saúde oral com elevado rebato físico e psicológico. A exata relação entre xerostomia e HGS permanece pouco clara (Thomson et al., 1999a; Minicucci et al., 2013) porém, na maioria dos casos, a secura da cavidade oral é causada por uma diminuição das taxas de fluxo salivar (Löfgren, Wickström, Sonesson, Lagunas, & Christersson, 2012; Gil-Montoya, Silvestre, Barrios, & Silvestre-Rangil, 2016). Assim, a avaliação do doente xerostômico deverá incluir tanto o estudo da queixa xerostomia como da eventual HGS (Thomson, 2015). O diagnóstico destas situações deve iniciar-se com uma cuidada história clínica (Anil et al., 2016; Escobar & Aitken, 2019; Hu, Andablo-Reyes, Mighell, Pavitt, & Sarkar, 2021; Talha & Swarnkar, 2022), além de um exame objetivo (Plemons et al., 2014; Kubbi et al., 2015; Anil et al., 2016; Talha & Swarnkar, 2022) (Tabela 5).

História clínica: incluindo história médica (como antecedentes de neoplasia da cabeça ou pescoço) e dentária, comorbilidades (como patologia autoimune), hábitos (tabaco, álcool ou drogas) e utilização de fármacos (Plemons et al., 2014; Barrientos & Fredes, 2016); particular atenção deve ser dada à sintomatologia referida pelo doente (Villa et al., 2014; Monasterios & Llabrés, 2014; Hu et al., 2021; Talha & Swarnkar, 2022); indivíduos com HGS referem, tipicamente, dificuldades na mastigação, na deglutição, na fala, intolerância a alimentos condimentados, ácidos e crocantes, disgeusia, halitose e dificuldades na utilização de próteses dentárias removíveis (Villa et al., 2014; Tanasiewicz et al., 2016; Talha & Swarnkar, 2022).

Inspeção: deve ser efetuada uma inspeção intraoral e extraoral da cabeça e do pescoço (Plemons et al., 2014). Deve ser verificada a presença de assimetrias ou alterações da pele e lábios (Monasterios & Llabrés, 2014; Escobar & Aitken, 2019; Talha & Swarnkar, 2022) e a presença ou ausência de saliva acumulada no pavimento oral, bem como a sua quantidade e aspeto (Plemons et al., 2014; Escobar & Aitken, 2019; Talha & Swarnkar, 2022), além do aspeto e hidratação da mucosa oral, nomeadamente eritema e presença de fissuras (Hopcraft & Tan, 2010; Escobar & Aitken, 2019) e alterações da mucosa lingual, com eritema, fissuras e atrofia das papilas filiformes (Escobar & Aitken, 2019; Talha & Swarnkar, 2022); também devem ser avaliados os orifícios de saída dos ductos das glândulas salivares, verificando eventuais dilatações ou cálculos (Monasterios

& Llabrés, 2014); a presença de cáries dentárias, gengivite e candidíase oral também é frequente (Jiménez et al., 2009; Escobar & Aitken, 2019); xerofthalmia, xerodermia e secura da faringe podem acompanhar a secura da cavidade oral quando esta está relacionada a SS ou RT (Talha & Swarnkar, 2022).

Tabela 5: Principais sinais e sintomas de secura da cavidade oral (Mravak-Stipetić, 2012; Monasterios & Llabrés, 2014; Plemons et al., 2014)

Sinais e sintomas de secura da cavidade oral	
Dentes	Glândulas salivares major
Desmineralização	Diminuição do fluxo salivar
Erosão e atrição	Saliva viscosa, pegajosa, espumosa
Aumento de caries cervicais e radiculares	Diminuição ou ausência de acumulação de saliva
Maior sensibilidade	Aumento de volume glandular
Acumulação de placa	Sialadenite recorrente (principalmente parótidas e submandibulares)
Mucosa oral	Cavidade oral
Mucosite	Reações alérgicas ou de contato
Descamação da mucosa	Dificuldade em falar, mastigar e engolir
Atrofia da mucosa	Halitose
Estomatites e reações liquenoides alérgicas e de contato	Disgeusia
Mucosa eritematosa	Diminuição do efeito de limpeza da saliva, com acumulação de detritos e restos de alimentos
Sensação de queimadura oral	Gengivite
Lesões traumáticas orais	
Candidíase oral recidivante	
Língua	Outros
Secura, fissuração e lobulação	Alterações da dieta/desnutrição (desidratação, perda de peso, sede aumentada)
Atrofia	Refluxo ácido aumentado
Eritema	Secura oral acompanhada de secura ocular (SS)
Perca das papilas	Sede
Crenação lateral	Desconforto oral noturno
Lábios	Dificuldades na utilização de próteses removíveis
Secura dos lábios	
Descamação e fissuração	
Queilite angular	

Palpação: a palpação das glândulas salivares major pode permitir verificar, por comparação com a glândula contralateral, a existência de tumefações, diferenças de temperatura, dor, diferenças de superfície (lisa ou irregular), a sua firmeza e a sua mobilidade (Monasterios & Llabrés, 2014; Plemons et al., 2014; Escobar & Aitken, 2019).

O objetivo de um diagnóstico é poder iniciar o tratamento da condição com a maior brevidade possível, minorando os seus efeitos deletérios sobre o doente (Escobar & Aitken, 2019). Para se chegar a um diagnóstico de xerostomia é mandatório que o doente seja inquirido sobre os seus sintomas de boca seca; o diagnóstico de HGS, por outro lado, implica a medição das taxas de fluxo salivar e a sua comparação com valores de referência (Hopcraft & Tan, 2010; Thomson, 2015; Escobar & Aitken, 2019).

9.1. Diagnóstico e avaliação da xerostomia

Os questionários têm um papel fundamental na avaliação da xerostomia (Tabela 6). Estes questionários podem ser constituídos por uma única pergunta (denominada como “item único”) ou por itens múltiplos (Monasterios & Llabrés, 2014; Thomson, 2015; Amaral, Marques, Thomson, Vinagre, & da Mata, 2018). A utilização de um item único foi a metodologia inicial (Osterberg, Landahl, & Hedegård, 1984) e prevaleceu até ao final do século XX; porém, apresentava limitações para o estudo da xerostomia (da Mata et al., 2012; Amaral et al., 2018; Hu et al., 2021). Ainda assim, a pergunta “Com que frequência sente a boca seca?” (Thomson, Brown, & Williams, 1993), com hipóteses de resposta “Nunca”, “Ocasionalmente”, “Frequentemente” e “Sempre” e classificando como xerostómicos os indivíduos que respondiam “Sempre” ou “Frequentemente”, mostrou ser a mais útil (Thomson, 2015). Devido à complexidade do sintoma “xerostomia” um questionário de itens múltiplos será preferível na sua avaliação, podendo fazê-la multidimensionalmente (Calik et al., 2021).

Fox, Busch e Baum (1987) desenvolveram um conjunto de quatro perguntas por forma a melhorar a avaliação da perceção de boca seca (Hopcraft & Tan, 2010; Proctor, 2016). Duas das perguntas eram referentes a dificuldades de deglutição e referiam-se a comportamentos relacionados com o alívio da boca seca, uma pergunta relacionava-se com a sensação de boca seca ao comer e outra pergunta era relativa à quantidade de saliva

(Hopcraft & Tan, 2010). Uma resposta afirmativa a todas as questões revelou uma associação com HGS (Villa et al., 2014; Hu et al., 2021).

Tabela 6: Questionários para avaliação de secura da cavidade oral (Osterberg et al., 1984; Fox et al., 1987; Sreebny & Valdini, 1988; Thomson et al., 1993; Pai et al., 2001; Villa et al., 2014; Hu et al., 2021)

Autores	Questões/Itens	Resposta/Pontuação
Osterberg et al. (1984)	Sente a sua boca nitidamente seca?	Sim / Não
Fox et al. (1987)	1) Bebe líquidos para ajudar a engolir alimentos secos? 2) Sente a boca seca quando come uma refeição? 3) Tem dificuldade a engolir alguns alimentos? 4) A quantidade de saliva na sua boca parece pouca, muita ou não se apercebe disso?	Sim / Não
Sreebny e Valdini (1988)	Sente frequentemente a boca seca?	Sim / Não
Thomson et al. (1993)	Com que frequência sente a boca seca?	Nunca Ocasionalmente Frequentemente Sempre
Pai, Ghezzi e Ship (2001)	1) Classifique a dificuldade que tem a falar devido à secura da boca 2) Classifique a dificuldade que tem a engolir devido à secura da boca 3) Classifique quanta saliva tem na boca 4) Classifique a secura da sua boca 5) Classifique a secura da sua garganta 6) Classifique a secura dos seus lábios 7) Classifique a secura da sua língua 8) Classifique o seu nível de sede	Escala visual analogica de 100 mm

A questão utilizada por Sreebny e Valdini (1988) no seu estudo, “Sente frequentemente a boca seca?”, revelou uma sensibilidade de 93%, uma especificidade de 68%, um valor preditivo positivo de 54% e um valor preditivo negativo de 98% para HGS (Sreebny & Valdini, 1988; Villa et al., 2014). O estudo também demonstrou que uma resposta positiva à questão utilizada, conjuntamente com três sintomas referidos pelo doente, eram um indicador positivo válido e fiável de HGS (Sreebny & Valdini, 1988).

Pai et al. (2001) desenvolveram um questionário para avaliação da xerostomia com recurso a uma VAS englobando oito itens, avaliando a sua validade e fiabilidade para o diagnóstico de HGS (Pai et al., 2001; Villa et al., 2014; Hu et al., 2021). Com exceção do item “Classifique quanta saliva tem na boca” todos os itens demonstraram fiabilidade significativa; os itens 1, 2, 3, 5 e 6 revelaram validade significativa para saliva não estimulada submandibular; os itens 1 e 6 mostraram significativa correlação com o fluxo salivar estimulado submandibular e o item 2 mostrou correlação significativa com o fluxo salivar estimulado parotídeo (Pai et al., 2001; Hu et al., 2021). Os investigadores concluíram que as respostas a este questionário com recurso a uma VAS eram preditivas de alterações no fluxo salivar e que podiam ser úteis no seguimento de indivíduos em risco de desenvolverem HGS (Pai et al., 2001).

Em termos teóricos, uma escala de classificação somada, oferecendo valores em contínuo, permitirá uma maior discriminação entre indivíduos no que à severidade da xerostomia diz respeito; assim, o erro de classificação de um indivíduo enquanto xerostómico (ou não) tenderá a ser menor se compararmos com a utilização de um questionário de item único (Thomson, 2007).

A escala de classificação somada mais utilizada é o Xerostomia Inventory (XI) (Tabela 7), uma escala de 11 itens desenvolvida por Thomson, Chalmers, Spencer e Williams (1999b) (Thomson et al., 1999b; Hopcraft & Tan, 2010; Villa et al., 2014; Thomson, 2015). As pontuações dos 11 itens são somadas representando o resultado final a severidade subjetiva da xerostomia, numa escala contínua (Thomson, 2015; Amaral et al., 2018; Hu et al., 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022), evitando a pura dicotomização dos doentes em xerostómicos e não xerostómicos (Hopcraft & Tan, 2010). Os 11 itens cobrem tanto as componentes experienciais (perceção das situações em que surge a queixa de xerostomia, como por exemplo “Sinto a boca seca durante as refeições”) como as comportamentais (comportamento subsequente, “Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos”) do doente xerostómico (Thomson & Williams, 2000;

Amaral et al., 2018; Hu et al., 2021). Os doentes respondem a cada um dos 11 itens com uma de cinco opções de resposta: “Nunca” (1 ponto), “Quase nunca” (2 pontos), “Ocasionalmente” (3 pontos), “Com relativa frequência” (4 pontos), “Com frequência” (5 pontos), com referência às quatro últimas semanas, sendo a pontuação total entre 11 (xerostomia ligeira ou ausência de xerostomia) e 55 pontos (xerostomia severa) (Thomson et al., 1999b; Han et al., 2015; Calik et al., 2021; Ferrandez-Pujante et al., 2022). O XI também permite acompanhar a evolução dos sintomas ao longo do tempo, considerando-se uma alteração na pontuação de 6 ou mais pontos como sendo clinicamente significativa (Thomson, 2007; Furness et al., 2013; Han et al., 2015; Calik et al., 2021).

Tabela 7: Versão original e versão portuguesa do Xerostomia Inventory (Thomson et al., 1999b; da Mata et al., 2012)

Xerostomia Inventory (XI)	
My mouth feels dry	Sinto a boca seca
I have difficulty in eating dry foods	Tenho dificuldade em comer alimentos secos
I get up at night to drink	Levanto-me de noite para beber
My mouth feels dry when eating a meal	Sinto a boca seca durante as refeições
I sip liquids to aid in swallowing food	Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos
I suck sweets or cough lollies to relieve dry mouth	Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca
I have difficulties swallowing certain foods	Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
The skin of my face feels dry	Sinto a pele da cara seca
My eyes feel dry	Sinto os olhos secos
My lips feel dry	Sinto os lábios secos
The inside of my nose feels dry	Sinto o interior do nariz seco
Scoring: Never (1), Hardly ever (2), Occasionally (3), Fairly often (4), Very often (5)	Pontuação: Nunca (1), Quase nunca (2), Ocasionalmente (3), Com relativa frequência (4), Com frequência (5)

Assim, pode ser utilizado com objetivos discriminatórios ou para avaliação e seguimento (Thomson et al., 1999b; Thomson, 2007; Villa et al., 2014; Han et al., 2015; Calik et al., 2021). Em relação aos primeiros, pretende-se discriminar indivíduos sem

queixas, ou com queixas leves, de outros com queixas mais severas, num determinado momento; quando o objetivo é a avaliação e o seguimento a capacidade do XI em detetar alterações na sintomatologia é o aspeto mais importante (Thomson, 2007).

O XI também apresenta uma linguagem de fácil compreensão por parte dos doentes, permitindo-lhes expressar a severidade dos seus sintomas sem grandes limitações (Han et al., 2015; Calik et al., 2021). O XI apresenta boas características psicométricas (validade, fiabilidade e responsividade) (Thomson & Williams, 2000; Han et al., 2015; Amaral et al., 2018; Calik et al., 2021; Hu et al., 2021), sendo cada vez mais utilizado quer em contexto clínico quer em investigação (Thomson & Williams, 2000; da Mata et al., 2012), tendo já sido culturalmente adaptado e traduzido em diversos países, como Portugal, Espanha, Grécia, Turquia e Coreia do Sul (Calik et al., 2021).

Atualmente também existe uma “versão curta” do XI, o Summated Xerostomia Inventory (SXI). Num estudo de van der Putten, Brand, Schols e de Baat (2011) com o objetivo de avaliar a adequação diagnóstica da versão holandesa do XI e a associação entre xerostomia, HS e medicação num grupo de residentes num lar de idosos na Holanda, os investigadores verificaram que a versão holandesa do XI tinha uma adequação diagnóstica restrita, incluindo itens supérfluos (como os referentes a secura da pele da cara, dos olhos e do interior do nariz), que se afastavam do âmbito da xerostomia (van der Putten et al., 2011; Thomson, 2015; Amaral et al., 2018) e perguntas pouco adequadas para doentes com mobilidade reduzida e constituição física débil (Amaral et al., 2018). Publicado originalmente em 2011, o SXI (Tabela 8) é uma versão do XI original contendo apenas os itens 1, 2, 4, 7 e 10 do XI (van der Putten et al., 2011; Amaral et al., 2018). Simultaneamente, as opções de resposta a cada item foram reduzidas de cinco para três: “Nunca” (1 ponto), “Ocasionalmente” (2 pontos), e “Com frequência” (3 pontos). Esta redução deveu-se ao facto de os participantes no estudo revelarem dificuldades na discriminação entre as cinco opções de resposta (van der Putten et al., 2011; Thomson, 2015; Amaral et al., 2018).

Tabela 8: Versão original e versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (van der Putten et al., 2011; Amaral et al., 2018)

Summated Xerostomia Inventory (SXI)	
My mouth feels dry	Sinto a boca seca
I have difficulty in eating dry foods	Tenho dificuldade em comer alimentos secos
My mouth feels dry when eating a meal	Sinto a boca seca durante as refeições
I have difficulties swallowing certain foods	Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
My lips feel dry	Sinto os lábios secos
Scoring: Never (1), Occasionally (2), Frequently (3)	Pontuação: Nunca (1), Ocasionalmente (2), Com frequência (3)

Thomson et al. (2011) conduziram estudos transversais para determinar a validade e propriedades da versão holandesa do SXI em seis amostras de idosos da Austrália (2), Nova Zelândia (2), Japão (1) e Holanda (1). As pontuações dos cinco itens foram somadas numa pontuação única representando, subjetivamente, a severidade da xerostomia (Amaral et al., 2018). Uma pontuação total de 8 foi considerada típica (Thomson et al., 2011). Tal como no caso do XI original, o SXI foi usado em tandem com a pergunta *standard* “Com que frequência sente a boca seca?” para verificação da validade (Thomson et al., 2011; Thomson, 2015). Os autores concluíram que a versão holandesa do SXI tinha propriedades psicométricas aceitáveis e aparentava ser válida para secura da cavidade oral auto-reportada e para uso discriminativo em contexto clínico e de pesquisa epidemiológica (Thomson et al., 2011). Até ao momento já foram validadas versões em inglês, holandês, japonês, chinês e português (Thomson, 2015)

9.2. Diagnóstico e avaliação de HGS

O método mais preconizado para o diagnóstico de HGS é a quantificação das taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado (Löfgren et al., 2012; Hu et al., 2021). A sialometria constitui o método mais objetivo de avaliar o volume salivar e consiste na medição da quantidade de saliva produzida em um dado intervalo de tempo (Rao et al., 2014; Thomson, 2015; Millsop et al., 2017; Barbieri et al., 2020). Um dos aspetos positivos da saliva é estar facilmente acessível para ser coletada e, eventualmente, analisada, de forma não invasiva (Falcão et al., 2013; Hunter, 2013; Plemons et al., 2014),

podendo ser colhida a saliva total ou de uma glândula específica e podendo a amostra ser obtida para avaliar o fluxo de saliva com e/ou sem estímulo (Falcão et al., 2013; Kubbi et al., 2015; Anil et al., 2016). Para Thomson (2015) a saliva total representa mais fielmente a situação *in vivo* pelo que, no contexto clínico, deve ser a opção preferencial. É importante determinar tanto o volume de saliva estimulada quanto o de não estimulada, uma vez que o volume de saliva não estimulada pode estar diminuído apesar do volume de saliva estimulada ser normal (Tanasiewicz et al., 2016). O fluxo salivar não estimulado irá refletir, essencialmente, as condições funcionais das glândulas submandibulares e sublinguais, pois estas são as principais responsáveis pela secreção basal, enquanto o fluxo estimulado conta com uma maior intervenção das parótidas (Falcão et al., 2013; Escobar & Aitken, 2019; Hu et al., 2021). A natureza do estímulo também irá influenciar o tipo de resposta; assim, enquanto a estimulação mecânica promove uma resposta acentuada das parótidas, a estimulação gustatória ativa os três pares de glândulas salivares major (Falcão et al., 2013). Independentemente do método escolhido para a medição da secreção salivar, é fundamental que este seja padronizado e documentado, uma vez que quer a quantidade quer as características da saliva colhida podem ser afetadas (Navazesh & Kumar, 2008; Mravak-Stipetić, 2012; Hu et al., 2021).

9.2.1. Métodos de avaliação do fluxo de saliva total não estimulada

A saliva não estimulada tem a vantagem de não ter a sua composição modificada por alterações das taxas de fluxo (Carpenter, 2013). Os métodos mais comuns de colheita (Tabela 9) são a drenagem passiva, o método de cuspir (drenagem ativa), a sucção e a absorção (Thomson, 2015; Hu et al., 2021). A drenagem passiva e o método de cuspir são os métodos mais utilizados; em doentes não colaborantes a utilização de algodões pré-pesados é utilizada (Falcão et al., 2013; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). O doente não deve fumar, comer ou beber uma hora antes da colheita; deverá, também, enxaguar a boca com água destilada várias vezes e, depois, descansar por 5 minutos (Navazesh & Kumar, 2008).

Drenagem passiva: a cabeça do doente deve ser colocada com uma ligeira inclinação para a frente, deixando cair toda a saliva, do lábio inferior, para um funil e deste para um recipiente graduado, durante 5 minutos; a medição é feita em ml/min (Navazesh & Kumar, 2008; Plemons et al., 2014; Millsop et al., 2017; Contreras-Aguilar

& Gómez-García, 2020). Hu et al. (2021) referem ser um método reprodutível e fiável, porém não é tão bem aceite pelos doentes (Thomson, 2015).

Tabela 9: Métodos de colheita para avaliação do fluxo de saliva total (Adaptado de Falcão et al., 2013)

Saliva total	Método	Técnica de colheita	Vantagens	Desvantagens
Não estimulada	Drenagem passiva	A saliva escorre passivamente da boca para um recipiente graduado	Método reprodutível e fiável	Evaporação de saliva; depende da colaboração do doente
	Drenagem ativa	A saliva acumulada na boca deve ser periodicamente expetorada num recipiente graduado	Método reprodutível e fiável	Evaporação de saliva; há pequeno estímulo do fluxo salivar no ato de cuspir; depende da colaboração do doente
	Sucção	A saliva formada no pavimento bucal é aspirada e acumulada num recipiente graduado	Não depende da colaboração do doente	Há pequeno estímulo do fluxo salivar
	Absorção	<i>Swab</i> , rolo de algodão ou gaze, previamente pesado, é introduzido na boca por um determinado período de tempo e posteriormente pesado	Procedimento fácil em consultório	Há pequeno estímulo do fluxo salivar; altera a concentração de alguns constituintes salivares; menos fiável
Estimulada	Estímulo mecânico	Mastigar parafina, silicone ou pastilha sem sabor e expetorar a saliva para um recipiente graduado	Sem efeitos colaterais; sem contaminação da saliva com substâncias exógenas	A frequência dos movimentos mastigatórios deve ser padronizada com auxílio de metrónomo
	Estímulo gustatório	Aplicação de ácido cítrico nas bordas laterais da língua		Pode interferir na análise de alguns constiuintes salivares
	Absorção	<i>Swab</i> previamente pesado é introduzido na boca para ser mastigado por um determinado período de tempo e posteriormente pesado	Procedimento fácil em consultório	Altera a concentração de alguns constituintes salivares; menos fiável

Método de cuspir (drenagem ativa): é uma variação do anterior em que o doente mantém os lábios fechados, acumulando a saliva na cavidade oral, cuspidando-a periodicamente para um recipiente graduado. A posição do doente deve ser semelhante à do método anterior. Neste método existe o risco de o doente engolir parte da saliva e o próprio ato de cuspir pode resultar em alguma estimulação salivar. Por estes motivos recomenda-se que este procedimento não exceda 5 minutos. Segundo Hu et al. (2021) é um método reprodutível e fiável, sendo bem aceite pelos doentes (Thomson, 2015). A quantidade de saliva é medida em ml/min (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Método de Sucção: a saliva é colhida através de uma pipeta ligada a um sistema de vácuo. A pipeta é colocada sob a língua e percorre o pavimento bucal, lábios e mucosa jugal colhendo a saliva para um recipiente graduado. Este método de colheita produz algum estímulo da secreção salivar pelo que a quantidade de saliva pode aumentar e sofrer alterações na sua constituição (Humphrey & Williamson, 2001; Thomson, 2015; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020; Hu et al., 2021). A quantidade de saliva é medida em ml/min (Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Absorção: após serem pesados, três rolos de algodão com 1,5cm de comprimento são colocados nas zonas sublingual e vestibulares onde permanecem por 2 minutos. Depois são removidos e novamente pesados, obtendo-se o peso da saliva absorvida por subtração do peso dos algodões secos. A quantidade de saliva é medida em gramas por minuto e depois convertida em ml/min (Barbieri et al., 2020; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). Devido a originar alguma estimulação da secreção salivar este método é menos adequado para determinação do fluxo de saliva não estimulada (Thomson, 2015; Hu et al., 2021).

Teste de Schirmer oral: é uma adaptação do teste de Schirmer utilizado para avaliação da xeroftalmia. Passa pela colocação de uma tira de papel de filtro milimetrada no pavimento bucal, junto do orifício de saída do canal de Wharton, durante 5 minutos (com a face milimetrada em contato com o pavimento bucal). Decorrido esse tempo verifica-se a extensão, em milímetros, do papel impregnado de saliva (Jiménez et al., 2009; Monasterios & Llabrés, 2014). É um teste adequado para uso em consultório, sendo simples, rápido e barato, não requerendo equipamento sofisticado, além de ter boa aceitação por parte dos doentes (Han et al., 2015).

9.2.2. Métodos de avaliação do fluxo de saliva total estimulada

A avaliação do fluxo de saliva estimulada permite avaliar a resposta glandular aos estímulos aplicados. Essa estimulação pode ser mecânica ou química e o doente deve expetorar a saliva para um recipiente graduado (Plemons et al., 2014; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020). Em relação à natureza do estímulo, o estímulo mecânico tem sido mais utilizado (com parafina ou pastilhas sem sabor). A estimulação química recorre mais comumente ao ácido cítrico (Navazesh & Kumar, 2008; Hu et al., 2021). Um período de cinco minutos de colheita tem sido o mais utilizado para avaliar quer a taxa de fluxo de saliva não estimulada quer a de saliva estimulada (Falcão et al., 2013).

Estímulo mecânico: um pedaço de parafina de 0,5 a 1,5 g é mastigado durante 60 segundos, sendo a saliva expectorada para um recipiente graduado. Durante este procedimento devem ser controladas as variáveis “tempo” e “movimentos de mastigação por minuto” (Barbieri et al., 2020; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Estímulo gustatório: os estimulantes mais utilizados são o ácido cítrico em concentrações de 2% a 10% e o sumo de limão. Este estímulo é normalmente aplicado nas faces laterais da língua, com recurso a uma pipeta, a cada 30 segundos durante 5 minutos (uma vez que os ácidos são rapidamente neutralizados pela saliva). O fluxo salivar pode ser medido através de uma micropipeta ou com papel de filtro absorvente (Millsop et al., 2017; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Teste do cubo de açúcar: neste teste um cubo de açúcar é colocado no dorso da língua sendo cronometrado o tempo decorrido até à sua total dissolução (Jiménez et al., 2009; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Teste de Saxon: este teste consiste na mastigação vigorosa, por parte do doente, de uma esponja de 5cm x 5cm, previamente pesada, durante 2 minutos. Findo esse tempo a esponja é novamente pesada para avaliação da quantidade de saliva absorvida (Jiménez et al., 2009; Contreras-Aguilar & Gómez-García, 2020).

Wafer test: este é um teste semi-quantitativo no qual é verificado o tempo, em minutos, necessário à dissolução completa e deglutição de um biscoito (*wafer*), por parte do doente, sem auxílio de água (Kubbi et al., 2015). Um tempo igual ou superior a 4 minutos apresenta uma sensibilidade de 92,9%, especificidade de 71,7%, valor preditivo positivo de 31,7% e valor preditivo negativo de 98,6% para HGS (Löfgren et al., 2012).

Não há, atualmente, um consenso em torno do que constitui uma taxa de fluxo salivar normal. Millsop et al. (2017) e Talha e Swarnkar (2022) consideram normais taxas de fluxo salivar estimulado de 1,5 a 2,0 ml/min e de fluxo salivar não estimulado de 0,3 a 0,4 ml/min. Algumas fontes bibliográficas consideram como HS taxas de fluxo salivar não estimulado $< 0,1$ ml/min e taxas de fluxo salivar estimulado $< 0,7$ ml/min (Hopcraft & Tan, 2010; Löfgren et al., 2012; Plemons et al., 2014; Tanasiewicz et al., 2016; Escobar & Aitken, 2019); Millsop et al. (2017), Hu et al. (2021) e Talha e Swarnkar (2022), por outro lado, consideram como HS taxas de fluxo salivar não estimulado $< 0,1$ ml/min e taxas de fluxo salivar estimulado $< 0,5$ a $0,7$ ml/min.

9.2.3. Métodos de avaliação do fluxo de saliva glandular

A saliva colhida de glândulas individuais não está contaminada por microrganismos ou restos alimentares, pelo que, em alguns casos, a sua colheita pode ser importante. A sua colheita, no entanto, é complexa e requer, normalmente, equipamento específico ou requerendo adaptações (Navazesh & Kumar, 2008; Hu et al., 2021). As taxas de fluxo salivar glandulares podem ser calculadas através do volume ou do peso da saliva colhida dividido pelo tempo de colheita (Navazesh & Kumar, 2008). Estas técnicas são quase impraticáveis quando os fluxos salivares são muito limitados (Navazesh & Kumar, 2008; Hu et al., 2021).

Glândulas Parótidas: a secreção salivar parotídea é normalmente colhida com recurso a coletores de Carlson-Crittenden, colocados sobre os orifícios de saída dos ductos de Stenon, que recolhem a saliva através de um sistema de vácuo (Navazesh & Kumar, 2008; Jiménez et al., 2009; Rao et al., 2014). Em indivíduos saudáveis a taxa de fluxo salivar parotídeo não estimulado é de 0,04 ml/min por glândula (Pedersen, Bardow, & Nauntofte, 2005; Hu et al., 2021).

Glândulas Submandibulares e Sublinguais: a saliva secretada por estas glândulas é normalmente colhida a partir dos orifícios de saída dos ductos de Wharton por meio de dispositivos adaptados, tais como o coletor de Wolff (Navazesh & Kumar, 2008; Hu et al., 2021).

Glândulas Salivares Minor: as secreções destas glândulas são colhidas através de papel de filtro absorvente (Navazesh & Kumar, 2008; Jiménez et al., 2009; Hu et al.,

2021), no entanto este procedimento não tem muita aplicação clínica devido ao facto de ser muito laborioso (Navazesh & Kumar, 2008).

A grande variabilidade individual em termos de fluxos salivares e os diferentes valores limite para esses fluxos referidos na bibliografia científica tornam difícil uma avaliação precisa da HGS. Assim, a não ser que se verifique que a cavidade oral está virtualmente seca, sem dados de base adequados sobre o indivíduo é quase impossível assegurar que as suas taxas de fluxo salivar estão abaixo do normal (Löfgren et al., 2012). Sreebny (2000) propôs que os valores limite fossem vistos não como uma demonstração de que existe HGS mas, antes, como alertas para a sua possível presença.

9.3 Outros meios complementares de diagnóstico

9.3.1. Exames laboratoriais

Alterações da composição salivar ocorrem em doentes com HGS, sendo essas alterações dependentes da causa da condição; o estudo das propriedades da saliva, como a sua composição bioquímica e propriedades reológicas (viscosidade, plasticidade, elasticidade e escoamento) e tribológicas (fricção, desgaste e lubrificação) podem vir a auxiliar, no futuro, o diagnóstico de secura da cavidade oral (Proctor, 2016; Hu et al., 2021). Por exemplo, as concentrações salivares de IgA e IgM podem ser afetadas em doentes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço (Jiménez et al., 2009); concentrações aumentadas de cálcio, cortisol e paratormona (PTH), conjuntamente com níveis diminuídos de estrogénio e progesterona, foram detetados em mulheres pós-menopáusicas com queixas de xerostomia (Agha-Hosseini & Moosavi, 2013); Chaudhury, Shirlaw, Pramanik, Carpenter e Proctor (2015) verificaram que as propriedades reológicas da saliva sofriam alterações em doentes com HGS.

Exames laboratoriais ao próprio doente também podem ser úteis no diagnóstico de HGS. Por exemplo, um hemograma completo pode dar-nos informação complementar quando as queixas de secura da cavidade oral estão associadas a uma doença sistémica concomitante (Plemons et al., 2014; Millsop et al., 2017); análises bioquímicas gerais podem dar-nos uma perspetiva sobre o estado geral, nutricional e de hidratação do doente e da sua função metabólica (Monasterios & Llabrés, 2014); a pesquisa de autoanticorpos séricos pode ser útil quando se suspeita de SS (Plemons et al., 2014; Millsop et al., 2017).

9.3.2. Exames imagiológicos

A sialografia é um exame de imagem que consiste na injeção retrógrada de um material radiopaco, geralmente iodado, no sistema ductal das glândulas salivares, obtendo-se a sua anatomia (Monasterios & Llabrés, 2014; Kubbi et al., 2015; Proctor, 2016; Escobar & Aitken, 2019). Através deste exame pode ser avaliada a permeabilidade dos ductos, além da presença de ectasias, massas ou sialólitos (Jiménez et al., 2009; Escobar & Aitken, 2019; Talha & Swarnkar, 2022). Classicamente essa avaliação é feita através de radiografias seriadas mas, atualmente, pode também ser feita com recurso à tomografia computadorizada ou à ressonância magnética (Jiménez et al., 2009; Talha & Swarnkar, 2022). O seu carácter invasivo, custo associado e possíveis reações adversas ao meio de contraste fazem da sialografia um exame de uso limitado (Escobar & Aitken, 2019; Hu et al., 2021).

A sialocintilografia é um exame de imagem não invasivo, do âmbito da medicina nuclear, que permite avaliar a morfologia e a função das glândulas salivares (Monasterios & Llabrés, 2014; Kubbi et al., 2015; Proctor, 2016). Consiste na injeção intravenosa de um fármaco marcado com tecnécio metaestável (^{99m}Tc) e, através de uma câmara gama, na recolha de imagens demonstrando a sua captação, concentração e posterior eliminação por parte das glândulas salivares (Jiménez et al., 2009; Escobar & Aitken, 2019; Barbieri et al., 2020). Apesar de ser um exame eficiente o seu custo faz com que raramente tenha utilização na prática clínica (Barbieri et al., 2020).

A radiografia convencional pode auxiliar no diagnóstico de sialolitíase, podendo detetar e mostrar a localização de 8 em cada 10 cálculos salivares. A ortopantomografia, a radiografia oclusal e a radiografia periapical são uteis no estudo de litíase do ducto de Wharton, permitindo avaliar a sua forma, dimensões e localização (Monasterios & Llabrés, 2014).

A tomografia computadorizada é o exame de eleição em casos de suspeita de patologia inflamatória, infecciosa ou não. A deteção imagiológica de cálculos é importante nestes processos inflamatórios pelo que a tomografia computadorizada assume papel de relevo (Abdullah et al., 2013). A tomografia computadorizada também é útil na caracterização de neoplasias da cabeça e pescoço. Nas neoplasias das glândulas salivares a tomografia computadorizada fornece, frequentemente, critérios de benignidade ou malignidade (Monasterios & Llabrés, 2014).

A ressonância magnética, tal como a tomografia computadorizada, pode ser utilizada para avaliação de massas glandulares, mas a ressonância magnética pode ser preferível, pois não só localiza a lesão e avalia a sua extensão intracraniana, como também tem maior precisão na avaliação da disseminação perineural de neoplasias malignas (Abdullah et al., 2013). Tanto a tomografia computadorizada como a ressonância magnética mostram a estrutura do parênquima glandular, mas a ressonância magnética tem melhor resolução para tecidos moles (Kubbi et al., 2015; Proctor, 2016). Tem, ainda, a vantagem de não produzir radiação ionizante (Monasterios & Llabrés, 2014).

A ultrassonografia é considerada o primeiro exame imagiológico em crianças e grávidas, em particular em casos de lesões do lóbulo superficial da parótida (Abdullah et al., 2013). Pode ser utilizada, também, para distinguir lesões focais ou difusas, avaliar a vascularização das diferentes estruturas, distinguir lesões sólidas de lesões quísticas ou guiar biópsias por aspiração com agulha fina (Abdullah et al., 2013; Monasterios & Llabrés, 2014), além de, também, mostrar as estruturas ductais e acinares (Kubbi et al., 2015; Proctor, 2016). Também apresenta como vantagens o baixo custo, a rapidez de execução e a ausência de emissão de radiação ionizante (Monasterios & Llabrés, 2014).

9.3.3. Exames anatomopatológicos

A biópsia das glândulas salivares major e minor permite a deteção de infiltrados inflamatórios, danos nas estruturas acinares e dilatações do sistema ductal, com muco espesso e, por vezes, fibrose; auxilia o diagnóstico de SS e de alterações glandulares associadas ao HIV, à sarcoidose e à amiloidose (Plemons et al., 2014; Kubbi et al., 2015; Escobar & Aitken, 2019; Talha & Swarnkar, 2022). A biópsia das glândulas salivares minor é um procedimento útil em casos de possível doença sistémica como etiologia da HGS (Plemons et al., 2014); pode ser efetuada em casos de suspeita de SS, sendo esta biópsia geralmente feita por incisão no lábio inferior sob anestesia infiltrativa local (Jiménez et al., 2009; Monasterios & Llabrés, 2014; Millsop et al., 2017). Na SS a histopatologia revela, pelo menos, uma área de infiltração linfocitária com ≥ 50 linfócitos por 4 mm² (Plemons et al., 2014; Millsop et al., 2017). A biópsia das glândulas salivares também pode ser efetuada por aspiração com agulha fina (Jiménez et al., 2009; Monasterios & Llabrés, 2014). Esta é a técnica de eleição no estudo de massas

glandulares, tendo uma fiabilidade de 95% no diagnóstico de neoplasias, mas menor eficácia em patologia não tumoral (Monasterios & Llabrés, 2014).

10. Opções terapêuticas na xerostomia

O tratamento da xerostomia, idealmente, deverá ser individualizado, sendo normalmente de longa duração, podendo requer envolvimento de outros prestadores de cuidados de saúde e exigindo grande motivação por parte do doente (Tanasiewicz et al., 2016; Donaldson & Goodchild, 2018).

As medidas terapêuticas centram-se na prevenção da xerostomia e das suas complicações, na abordagem das suas causas, nomeadamente eventuais patologias sistémicas, e no alívio da sintomatologia, podendo envolver a tentativa de aumento da secreção salivar ou a sua substituição quando perdida (Monasterios & Llabrés, 2014; Rao et al., 2014; Ying & Thomson, 2015; Barrientos & Fredes, 2016; Jose et al., 2018).

10.1. Prevenção

10.1.1. Prevenção da xerostomia induzida pela radioterapia

A irradiação das glândulas salivares, decorrente do tratamento por RT de neoplasias da cabeça e pescoço, está associada a destruição acinar glandular, com consequente HGS severa e xerostomia (Porter et al., 2004; Barrientos & Fredes, 2016; Escobar & Aitken, 2019; Łysik et al., 2019). Diversas estratégias foram desenvolvidas para minimizar esse efeito sem comprometer os objetivos do tratamento. Entre as mais relevantes incluem-se a radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), a utilização de fármacos citoprotetores e a transferência cirúrgica de glândulas salivares (SGT) (Villa et al., 2014; Anil et al., 2016; Barrientos & Fredes, 2016; Mercadante et al., 2021).

A IMRT é uma modalidade de RT utilizada no tratamento das neoplasias da cabeça e pescoço que permite a concentração da radiação nos tecidos tumorais, poupando a essa irradiação os tecidos circundantes, como as glândulas salivares (Plemons et al., 2014; Anil et al., 2016; Barrientos & Fredes, 2016). A limitação da radiação sobre as glândulas salivares major, nomeadamente as parótidas (mais sensíveis à radiação), diminui o risco de HGS e de xerostomia, com consequente melhoria da QdV dos doentes

(Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014; Anil et al., 2016; Barrientos & Fredes, 2016). Mercadante et al. (2021) recomendam a utilização desta modalidade terapêutica sempre que possível.

Entre os fármacos citoprotetores contam-se a amifostina e a palifermina.

A amifostina foi o primeiro fármaco utilizado na prevenção da HGS relacionada com a RT de neoplasias da cabeça e pescoço (Lin, Limesand, & Ann, 2018); atua entrando nos núcleos celulares, neutralizando os radicais livres de oxigênio, protegendo o ADN dos danos causados pela radiação (Barrientos & Fredes, 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Łysik et al., 2019). A utilização da amifostina revelou-se útil na diminuição da xerostomia precoce (no final da RT) e de médio prazo (3 meses após a RT) (Porter et al., 2004; Tanasiewicz et al., 2016; Escobar & Aitken, 2019; Łysik et al., 2019), bem como na diminuição da incidência de candidíase oral e no retardar do desenvolvimento de mucosite severa (Mravak-Stipetić, 2012). A revisão sistemática de Riley et al. (2017) confirmou a redução do risco de xerostomia precoce e de médio prazo, enquanto a um ano após a RT não foi encontrada evidência suficiente de diminuição desse risco, de aumento dos fluxos salivares ou de melhoria da QdV. Efeitos secundários da amifostina incluem hipotensão, náuseas, vômitos, hipocalcemia transitória e reações alérgicas (Tanasiewicz et al., 2016; Riley et al., 2017; Lin et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019). Mercadante et al. (2021) referem não haver evidência científica suficiente para uma recomendação favorável, ou desfavorável, acerca da utilização da amifostina em conjugação com as modalidades atuais de RT.

A palifermina é um fator de crescimento de queratinócitos-1 humano (KGF-1) recombinante, utilizado no tratamento da mucosite induzida pela radiação, que atua estimulando a proliferação e diferenciação das células do epitélio da mucosa oral (Brizel et al., 2008; Lin et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019). Num ensaio clínico de fase II de Brizel et al. (2008), a administração semanal de palifermina, em doentes em tratamento de RT, pareceu reduzir a incidência de mucosite, disfagia e xerostomia, quando associada a RT hiperfracionada, mas não a RT convencional. Riley et al. (2017), por outro lado, concluíram não haver evidência suficiente de redução da xerostomia de severidade ≥ 2 (numa escala de severidade crescente de 0 a 4) até 3 meses ou até um ano após a RT, quando em comparação com um placebo.

A transferência cirúrgica de glândulas salivares foi descrita por Jha et al. (2003) como medida preventiva da xerostomia induzida pela radiação. Este procedimento consiste na recolocação pré-RT, por via cirúrgica, de uma glândula submandibular no espaço submentoniano, contralateralmente à área a ser irradiada, salvaguardando-a dos efeitos da radiação (Jha et al., 2003; Barrientos & Fredes, 2016; Escobar & Aitken, 2019). Sood et al. (2014), num estudo que envolveu 177 doentes seguidos por um período médio de 22,7 meses, verificaram que a SGT preveniu o desenvolvimento de xerostomia induzida pela radiação em 82,7% desses doentes. Verificaram, ainda, um ano após a RT, taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado de, respetivamente, 76% e 88% dos valores pré-RT. Mercadante et al. (2021), no entanto, consideraram as evidências insuficientes para uma recomendação a favor, ou contra, a utilização da SGT como medida de diminuição do risco de HGS e xerostomia nas modalidades atuais de RT.

Entre outras medidas preventivas contam-se as modalidades de RT que implicam a limitação da dose acumulada de radiação a valores entre os 26 Gy e os 30 Gy. Estas modalidades de RT são consideradas opções válidas na redução do risco de HGS e xerostomia, permitindo a manutenção de uma adequada função glandular, nomeadamente parotídea, sem comprometimento do tratamento oncológico (Tanasiewicz et al., 2016; Lin et al., 2018; Mercadante et al., 2021). Mercadante et al. (2021) não consideraram haver evidência científica suficiente para elaborar recomendações, favoráveis ou desfavoráveis, sobre a utilização preventiva de, por exemplo, RT hiperfracionada ou hipofracionada, quimiorradiação intra-arterial, colutórios de n-acetilcisteína ou à base de plantas de medicina tradicional chinesa, ou de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS).

10.1.2. Prevenção das complicações da xerostomia

Uma relação de confiança entre o doente e o médico dentista é importante, de modo a possibilitar uma boa comunicação entre ambos. A educação do doente, nomeadamente em termos da necessidade de manutenção de uma adequada higiene oral e de avaliações regulares, normalmente trimestrais, está associada a bons resultados terapêuticos (Ying & Thomson, 2015; Tanasiewicz et al., 2016; Escobar & Aitken, 2019).

Doentes com efetiva HGS têm maior risco de desmineralização dentária, de cáries e de patologia periodontal (Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014; Singh & Tonk, 2015). Ao doente é recomendado que adote uma higiene oral meticulosa, com escovagem bidiária, com recurso a uma pasta dentífrica fluoretada e escova com cerdas suaves, além do uso de fio dentário (Mravak-Stipetić, 2012; Plemons et al., 2014; Jose et al., 2018). Apesar de, segundo Plemons et al. (2014), os dentífricos fluoretados comuns reduzirem a incidência de cáries, Mravak-Stipetić (2012), Plemons et al. (2014) e Kubbi et al. (2015) recomendam a utilização bidiária de dentífricos com 1,1% de fluoreto de sódio. Também é recomendada a utilização regular de outros agentes tópicos fluoretados, tais como colutórios (sem álcool), geles e vernizes, estes dois de aplicação profissional (Kubbi et al., 2015; Singh & Tonk, 2015; Agostini et al., 2018; Jose et al., 2018; Alhejoury et al., 2021). Estas medidas são fundamentais na prevenção das cáries e da patologia periodontal potenciadas pela HGS (Kubbi et al., 2015; Ying & Thomson, 2015; Jose et al., 2018). Mravak-Stipetić (2012) e Singh e Tonk (2015) recomendam a utilização de colutórios com clorexidina na prevenção da patologia periodontal. Ainda no contexto da diminuição do risco de cáries e doença periodontal, também é recomendada ao doente a adoção de uma dieta não cariogénica, com restrição ou, idealmente, abstenção do consumo de açúcares fermentáveis (Rao et al., 2014; Frydrych, 2016; Donaldson & Goodchild, 2018; Jose et al., 2018; Alhejoury et al., 2021). Frydrych (2016) e Jose et al. (2018) referem que doentes xerostómicos podem, por sua própria iniciativa, optar por dietas mais líquidas ou semilíquidas, muitas vezes ricas neste tipo de açúcares, devido à menor exigência que colocam em termos de função mastigatória. O doente deverá, também, evitar alimentos muito condimentados, salgados, secos e pegajosos, dando prioridade a alimentos macios, de elevado conteúdo em água e ao aumento do consumo de líquidos durante as refeições (Rao et al., 2014; Ying & Thomson, 2015; Frydrych, 2016; Tanasiewicz et al., 2016); o consumo de cafeína e álcool também deverá ser limitado (Singh & Tonk, 2015; Ying & Thomson, 2015; Frydrych, 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Donaldson & Goodchild, 2018), bem como o de bebidas e alimentos ácidos, uma vez que podem potenciar a desmineralização dentária (Singh & Tonk, 2015; Barrientos & Fredes, 2016). Uma adequada hidratação também é considerada fundamental (Singh & Tonk, 2015; Ying & Thomson, 2015; Barrientos & Fredes, 2016; Frydrych, 2016). Autores como Plemons et al. (2014), Singh e Tonk (2015) e Jose et al. (2018) referem que doentes com queixas de xerostomia devem beneficiar de aconselhamento nutricional mais especializado. Também no âmbito das modificações do estilo de vida, o doente deverá evitar fumar, incluindo

cigarros eletrônicos (Plemons et al., 2014; Tanasiewicz et al., 2016; Donaldson & Goodchild, 2018) recorrendo, se necessário, a consulta de cessação tabágica e/ou medicação específica (Plemons et al., 2014; Donaldson & Goodchild, 2018). A utilização de um humidificador do ambiente durante o sono é, também, recomendada (Plemons et al., 2014; Barrientos & Fredes, 2016; Donaldson & Goodchild, 2018).

A secura da cavidade oral também implica, muitas vezes, dificuldades na utilização de próteses removíveis, devido à redução da retenção e da estabilidade, podendo acarretar lesões da mucosa oral (Kubbi et al., 2015; Thomson, 2015; Frydrych, 2016). No caso destes doentes recomenda-se a utilização de adesivos, a limpeza cuidada das próteses, nomeadamente com soluções de clorexidina, e a sua remoção antes de dormir (Kubbi et al., 2015; Thomson, 2015; Anil et al., 2016; Alhejoury et al., 2021).

Uma das principais complicações da xerostomia é o desenvolvimento de candidíases orais (Plemons et al., 2014; Singh & Tonk, 2015; Barrientos & Fredes, 2016; Frydrych, 2016). Nestes casos, a utilização de medicação tópica, como colutórios de nistatina ou drageias orodispersíveis de clotrimazol, são tratamentos recomendados (Plemons et al., 2014; Singh & Tonk, 2015; Barrientos & Fredes, 2016). Mravak-Stipetić (2012) e Plemons et al. (2014) recomendam, em doentes portadores de próteses removíveis, o uso simultâneo desta medicação tópica com a aplicação de compostos antifúngicos nas próteses, com efeitos positivos na diminuição do risco de candidíases e de mucosite. Nos casos de candidíases recorrentes ou quando a medicação tópica não é eficaz, antifúngicos de ação sistémica, como o fluconazol e o itraconazol, devem ser prescritos (Plemons et al., 2014; Singh & Tonk, 2015; Tanasiewicz et al., 2016).

10.2. Tratamento das causas

No tratamento da secura da cavidade oral é importante o controlo dos fatores etiológicos (Mravak-Stipetić, 2012; Ying & Thomson, 2015; Frydrych, 2016). Tendo em conta que a medicação é uma das causas mais comuns de xerostomia, a sua monitorização é importante neste contexto (Singh & Tonk, 2015; Thomson, 2015; Ying & Thomson, 2015; Donaldson & Goodchild, 2018). No entendimento de Thomson (2015), os prestadores de cuidados de saúde devem inquirir regularmente os doentes acerca de

eventuais queixas de secura da cavidade oral e estar preparados para fazer ajustes nas suas prescrições, em particular no que à medicação crónica diz respeito. Também os médicos dentistas deverão manter canais de comunicação abertos com outros médicos que seguem os doentes, especialmente quando as queixas de secura da cavidade oral se suspeitam terem como causa uma patologia de base ou a medicação prescrita (Plemons et al., 2014; Thomson, 2015). Alterações a esta medicação deverão sempre ser debatidas com os clínicos prescritores (Plemons et al., 2014; Ying & Thomson, 2015; Frydrych, 2016; Donaldson & Goodchild, 2018). Estas alterações podem passar pela substituição de medicamentos por outros menos xerostomizantes, diminuição do seu número, especialmente em doentes polimedicados, ou diminuição das dosagens (Villa et al., 2014; Singh & Tonk, 2015; Donaldson & Goodchild, 2018; Jose et al., 2018), sempre que tal não comprometa a eficácia do tratamento. Recomenda-se, ainda, a coordenação da toma da medicação com as horas das refeições, para que o fluxo salivar não seja tão comprometido nesses períodos, facilitando a ingestão dos alimentos, e o evitar da toma de medicação ao deitar, quando o fluxo salivar é menor (Jose et al., 2018). Em alguns casos a medicação poderá ser substituída ou reduzida através da adoção de outros métodos terapêuticos; Mravak-Stipetić (2012) refere que alguns psicofármacos podem ser diminuídos, ou ver a sua dosagem reduzida, através, por exemplo, do recurso à psicoterapia. É importante realçar que estas alterações podem constituir não só um tratamento causal como também, em muitos casos, uma medida preventiva do surgimento de queixas de xerostomia.

Nos casos em que a xerostomia é decorrente de uma patologia sistémica, o tratamento desta deve ser o objetivo (Ying & Thomson, 2015); em muitos casos isso é suficiente para suprimir ou, pelo menos, diminuir as queixas (Frydrych, 2016). Doentes que apresentam queixas de xerostomia, xeroftalmia e aumento do volume das glândulas salivares, devem ser avaliados por possível SS, uma das principais causas de xerostomia, e devidamente tratados (Plemons et al., 2014); no caso dos doentes com DM Tipo 2, por exemplo, a xerostomia causada pelo inadequado controlo da doença pode ser revertida através de um bom controlo glicémico, seja por cuidados dietéticos, exercício físico ou medicação (Mravak-Stipetić, 2012; Ying & Thomson, 2015).

10.3. Tratamento sintomático

O tratamento sintomático da xerostomia está dependente da severidade da HGS e pode ser feito através de abordagens exógenas, como a ingestão de água, a humidificação da mucosa oral e os substitutos salivares, ou através de abordagens endógenas, que incluem a estimulação da secreção salivar (seja por via mecânica, gustatória, farmacológica ou outra) e as terapias genéticas (Łysik et al., 2019; Alhejoury et al., 2021; Sarideechaigul et al., 2021).

10.3.1. Abordagens exógenas

A manutenção da humidade da mucosa oral pode ser feita através da ingestão frequente de líquidos, nomeadamente durante as refeições, chupando pedaços de gelo, ou utilizando um recipiente com água, com atomizador, para aplicação oral periódica (Singh & Tonk, 2015; Thomson, 2015; Donaldson & Goodchild, 2018; Escobar & Aitken, 2019).

A ingestão de líquidos, no entanto, não substitui outras propriedades ou constituintes da saliva. Assim, substitutos salivares estão disponíveis em diferentes apresentações, como geles, aerossóis, colutórios, pastilhas, dentífricos ou drageias para dissolução oral, normalmente de venda livre (Porter et al., 2004; Ying & Thomson, 2015; Assy & Brand, 2018; Donaldson & Goodchild, 2018; Kvalheim, Marthinussen, Berg, & Strand, 2022). De uma forma geral, estes produtos pretendem mimetizar a saliva natural, com uma viscosidade semelhante, para uma humidificação mais prolongada da mucosa oral, a sua lubrificação e a reposição de funções e constituintes salivares (Porter et al., 2004; Kubbi et al., 2015; Łysik et al., 2019; Hu et al., 2021). Normalmente possuem uma base de um polímero hidrossolúvel, como a carboximetilcelulose (CMC), o glicerol ou mucinas, podendo conter eletrólitos, enzimas e outros componentes, de ação antimicrobiana, de remineralização dentária e como sistema tampão, além de substâncias para conferir sabor e aroma (Ying & Thomson, 2015; Frydrych, 2016; Escobar & Aitken, 2019; Łysik et al., 2019; Hu et al., 2021). Os produtos contendo mucinas, por terem propriedades reológicas e de lubrificação mais semelhantes às da saliva, e os aerossóis, como forma de administração, parecem reunir a preferência dos doentes (Barrientos & Fredes, 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Escobar & Aitken, 2019; Łysik et al., 2019).

Nos casos de comprometimento severo da função glandular, como na RT da cabeça e pescoço e em patologias sistêmicas avançadas (como a SS e a diabetes), não podendo essa função ser estimulada, a utilização destes substitutos salivares constitui, geralmente, a única opção terapêutica (Gil-Montoya et al., 2016; Assy & Brand, 2018). Ainda assim, estes produtos apresentam limitações, como a sua curta duração de ação, a fácil remoção da cavidade oral (pela deglutição), não poderem substituir completamente as funções da saliva natural e terem de ser administrados de forma contínua (Plemons et al., 2014; Frydrych, 2016; Gil-Montoya et al., 2016; Assy & Brand, 2018).

A eficácia dos substitutos salivares, ou a superioridade de uns produtos em relação a outros, no entanto, não tem sido clara (Plemons et al., 2014; Donaldson & Goodchild, 2018). Alguns estudos referem melhorias nas queixas de xerostomia e na QdV dos doentes com alguns produtos, nomeadamente em casos decorrentes de RT ou de medicação, mas fragilidades apontadas a esses estudos, como tempos de seguimento curtos, amostras pequenas ou eventuais efeitos placebo, comprometem a robustez das conclusões (Barrientos & Fredes, 2016; Gil-Montoya et al., 2016; Łysik et al., 2019; Kvalheim et al., 2022). Furness, Worthington, Bryan, Birchenough e McMillan (2011), numa revisão sistemática, concluíram não haver, na altura, forte evidência científica da eficácia de qualquer um destes produtos de uso tópico no alívio da sensação de secura da cavidade oral, enquanto a revisão sistemática de Gil-Montoya et al. (2016) concluiu que a utilização de produtos com efeito lubrificante da mucosa oral diminui as queixas de xerostomia, ainda que os seus efeitos sejam de curta duração. A utilização destes produtos é, também, recomendada por Mercadante et al. (2021) em doentes submetidos a RT.

10.3.2. Abordagens endógenas

Estas abordagens pretendem melhorar ou restituir a função glandular, através da estimulação da secreção salivar ou por regeneração tecidual ou terapias genéticas (Łysik et al., 2019). A estimulação da secreção salivar está dependente da persistência de tecido glandular funcional e pode ser feita por ação tópica ou sistémica (Anil et al., 2016; Frydrych, 2016; Assy & Brand, 2018; Alhejoury et al., 2021; Hu et al., 2021).

10.3.2.1. Estimulação tópica da secreção salivar

A estimulação tópica pode ser feita através de estímulos gustatórios e mecânicos. Pode ser recomendada a mastigação de pastilhas ou rebuçados sem açúcar, podendo estes conter compostos cariostáticos ou remineralizantes, como xilitol, clorexidina, flúor ou fosfato de cálcio, além de sabores ou aromas, bem como alimentos sólidos e ácidos, como frutos (Plemons et al., 2014; Escobar & Aitken, 2019; Alhejoury et al., 2021; Kvalheim et al., 2022). A estimulação tópica, gustatória, através de ácido málico a 1%, conjuntamente com xilitol a 10% e fluoretos a 0,05% (Xeros Dentaïd® Spray; Dentaïd®, Barcelona, Espanha), mostrou resultados positivos em diversos estudos, quer em termos de diminuição das queixas quer em termos de melhoria dos fluxos salivares, nomeadamente em doentes com xerostomia por utilização de medicamentos anti-hipertensores ou antidepressivos (Ying & Thomson, 2015; Gil-Montoya et al., 2016; Proctor, 2016). A utilização de compostos ou alimentos ácidos deverá, no entanto, ser feita com precaução devido ao risco aumentado de desmineralização dentária (Jose et al., 2018; Alhejoury et al., 2021; Hu et al., 2021). Uma revisão sistemática de Visvanathan e Nix (2010) concluiu que a estimulação da secreção salivar, inclusive através do recurso a pastilhas sem açúcar, era mais eficaz que os substitutos salivares na diminuição das queixas de xerostomia. Um estudo de Kaae et al. (2016) revelou que a utilização dessas pastilhas aumentou os fluxos salivares em 14 de 20 doentes submetidos a RT por neoplasias da cabeça e pescoço, com diminuição das suas queixas de xerostomia. Mercadante et al. (2021) recomendam a utilização da estimulação gustatória e mecânica para o alívio sintomático da xerostomia nestes doentes.

Dispositivos para estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), incorporados em implantes dentários ou semelhantes a goteiras de relaxamento, também têm sido utilizados como método de estimulação tópica da secreção salivar, através do estímulo direto das vias neuronais eferentes das glândulas sublinguais e submandibulares (Villa et al., 2014; Frydrych, 2016; Alhejoury et al., 2021). A TENS foi associada à diminuição das queixas de xerostomia e melhoria dos fluxos salivares, nomeadamente em mulheres pós-menopáusicas (Konidena et al., 2016; Escobar & Aitken, 2019) e doentes com HGS severa, como SS e DM avançada (Ying & Thomson, 2015; Escobar & Aitken, 2019; Alhejoury et al., 2021). Sivaramakrishnan e Sridharan (2017), por outro lado, consideraram não existir evidência científica suficiente para recomendar a utilização da TENS em doentes xerostómicos e Mercadante et al. (2021) referem que esta pode ser

utilizada na melhoria da HGS em doentes submetidos a RT da cabeça e pescoço, ainda que não façam uma recomendação forte nesse sentido.

Também a acupuntura tem sido utilizada como método de estimulação da secreção salivar. A indução do aumento da circulação sanguínea nas glândulas salivares pode ser o mecanismo através do qual são exercidos os seus efeitos (Kubbi et al., 2015; Assy & Brand, 2018; Alhejoury et al., 2021), embora Assy e Brand (2018) e Jose et al. (2018) refiram que os mesmos possam decorrer de estimulação parassimpática. O recurso à acupuntura obteve resultados positivos em termos de xerostomia e aumento dos fluxos salivares em alguns estudos, nomeadamente em doentes irradiados e com SS (Gil-Montoya et al., 2016; Proctor, 2016; Escobar & Aitken, 2019; Alhejoury et al., 2021). Revisões sistemáticas de Furness et al. (2013) e Assy e Brand (2018) concluíram não existir, na altura, evidência científica que permitisse considerar a acupuntura uma boa opção terapêutica na xerostomia e HGS. Mercadante et al. (2021), por sua vez, referem que pode ser utilizada em doentes submetidos a RT para melhoria das queixas de xerostomia. A acupuntura e a TENS apresentam como vantagem sobre outras opções de tratamento acarretarem raros efeitos secundários (Barrientos & Fredes, 2016; Gil-Montoya et al., 2016; Assy & Brand, 2018).

Khosravani, Birkhed e Ekström (2009) avaliaram a eficácia da fisostigmina, um inibidor das colinesterases, como sialagogo (estimulador da secreção salivar) de aplicação tópica na mucosa oral, em 20 indivíduos com xerostomia de causa não conhecida, com história de RT ou a tomar medicação xerostomizante. Os autores verificaram uma melhoria acentuada das queixas de xerostomia bem como da secreção salivar, 2 a 3 horas após a aplicação do gel contendo fisostigmina.

10.3.2.2. Estimulação sistémica da secreção salivar

Diversos fármacos de ação sistémica, administrados por via oral, são utilizados como meio de estimular a secreção salivar; entre eles contam-se a pilocarpina, a cevimelina, o anetol tritiona e o betanecol (Han et al., 2015; Kubbi et al., 2015; Ying & Thomson, 2015; Łysik et al., 2019). A pilocarpina e a cevimelina estão aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da HGS, em particular a secundária a SS e RT (Plemons et al., 2014; Villa et al., 2014; Barrientos & Fredes, 2016; Escobar & Aitken, 2019). Pilocarpina, cevimelina e betanecol são fármacos agonistas

colinérgicos que atuam a nível dos recetores muscarínicos nas células acinares e a estimulação destes promove a secreção salivar (Mravak-Stipetić, 2012; Singh & Tonk, 2015; Łysik et al., 2019); o anetol tritona, por sua vez, não tendo ação colinérgica, aumenta a disponibilidade de recetores muscarínicos na membrana pós-sináptica, potenciando a estimulação colinérgica (Porter et al., 2004; Saleh, Figueiredo, Cherubini, & Salum, 2015).

A pilocarpina apresenta afinidade pelos recetores muscarínicos M1, M2 e M3, pelo que promove diversas secreções exócrinas, como suor, lágrimas, muco das vias respiratórias e saliva (Porter et al., 2004; Tanasiewicz et al., 2016; Kvalheim et al., 2022). É administrada 30 minutos antes das refeições, nas doses de 5 a 10mg três a quatro vezes por dia, não devendo a dose diária total exceder 30mg, por um período mínimo de oito a doze semanas (Proctor, 2016; Tanasiewicz et al., 2016; Jose et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019). Os seus efeitos secundários incluem sudorese profusa, tremores, náuseas, vômitos, tonturas, cefaleias, aumento da frequência urinária, distúrbios gastrointestinais, astenia, além de perturbações pulmonares e cardiovasculares (Assy & Brand, 2018; Jose et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019; Łysik et al., 2019; Kvalheim et al., 2022). Assim, a sua utilização está contraindicada em indivíduos com história de angina de peito, enfarte do miocárdio, colelitíase, nefrolitíase, bronquite crónica, asma não controlada, epilepsia, doença de Parkinson, irite e glaucoma de ângulo fechado (Barrientos & Fredes, 2016; Proctor, 2016; Escobar & Aitken, 2019). Devido ao risco de interações medicamentosas, a pilocarpina está, também, contraindicada em doentes com xerostomia associada à toma de β -bloqueantes, anticolinérgicos, antidepressivos, anti-histamínicos, antiepiléticos e anti-tiroídeos (Villa et al., 2014; Proctor, 2016; Łysik et al., 2019). A eficácia da pilocarpina, quer na diminuição das queixas de xerostomia quer no aumento do fluxo salivar, em particular no tratamento da HGS induzida pela radiação e pela SS, é referida por diversos autores (Barrientos & Fredes, 2016; Gil-Montoya et al., 2016; Assy & Brand, 2018; Alhejoury et al., 2021). A sua utilização durante a RT também foi sugerida como meio de reduzir os danos nas glândulas salivares (Porter et al., 2004; Mravak-Stipetić, 2012). Na revisão sistemática de Riley et al. (2017), porém, não foi encontrada evidência científica de que a pilocarpina obtivesse melhores resultados que um placebo na melhoria da xerostomia, fluxos salivares ou QdV em indivíduos submetidos a RT.

A cevimelina é um agonista colinérgico com forte afinidade pelos recetores muscarínicos M1 e M3, presentes nas glândulas sudoríparas e salivares. Os seus efeitos secundários são semelhantes aos da pilocarpina ainda que menos frequentes; devido à sua menor afinidade pelos recetores M2 e M4, presentes no tecido pulmonar e cardíaco, não está associada a efeitos secundários significativos nestes órgãos (Porter et al., 2004; Tanasiewicz et al., 2016; Jose et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019). Ainda assim, a cevimelina não deve ser utilizada em doentes com asma não controlada, com glaucoma de ângulo fechado ou medicados com β -adrenérgicos, devendo ser usada com precaução em doentes com úlceras gástricas ativas ou com HTA não controlada (Plemons et al., 2014; Villa et al., 2014). A dose terapêutica recomendada é de 30mg três vezes por dia por um período mínimo de 3 meses (Plemons et al., 2014; Kubbi et al., 2015; Jose et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019). Foi verificada melhoria da sintomatologia e dos fluxos salivares, com utilização da cevimelina, em casos de SS e RT (Kubbi et al., 2015; Barrientos & Fredes, 2016; Gil-Montoya et al., 2016; Mercadante et al., 2021).

O betanecol é um fármaco agonista colinérgico com ação sobre os recetores nicotínicos e muscarínicos M3, administrado na dose de 25mg três vezes por dia (Porter et al., 2004; Kubbi et al., 2015; Jose et al., 2018; Escobar & Aitken, 2019). Promove o aumento da secreção salivar estimulada e não estimulada e melhora a sintomatologia em doentes com xerostomia pós-RT, ainda que a melhoria sintomática nem sempre corresponda à verificada nos fluxos salivares (Kubbi et al., 2015; Gil-Montoya et al., 2016; Jose et al., 2018; Mercadante et al., 2021). Os seus efeitos secundários são pouco frequentes e incluem náuseas e diarreia (Porter et al., 2004; Escobar & Aitken, 2019).

O anetol tritona tem ação potenciadora dos efeitos de outros sialagogos e tem demonstrado provocar aumento da secreção salivar em doentes com HGS moderada (Porter et al., 2004; Villa et al., 2014; Saleh et al., 2015). Esse sinergismo de ação parece obter bons resultados em doentes irradiados, mas não em casos de SS (Porter et al., 2004).

No tratamento de doentes com xerostomia induzida por RT, em particular nos que não respondem a outros tratamentos, a oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) também tem sido utilizada (Fox et al., 2015; Kubbi et al., 2015; Łysik et al., 2019). Num estudo de Gerlach et al. (2008), em 21 doentes submetidos a RT da cabeça e pescoço, tratados com HBOT em média 23 meses após a RT, verificou-se uma diminuição acentuada das suas queixas de xerostomia. Também a revisão sistemática de Fox et al. (2015) concluiu que a HBOT poderá ser útil no tratamento deste tipo de doentes, com melhoria sintomática e

do fluxo salivar estimulado até 18 meses após a sua utilização e mesmo em doentes submetidos a RT anos antes da HBOT. O seu mecanismo de ação pode estar relacionado com efeitos angiogénicos ao nível das glândulas salivares (Kubbi et al., 2015).

10.3.2.3. Terapias genéticas e de regeneração tecidular

A alteração estrutural e/ou destruição tecidular das glândulas salivares são as principais causas de HGS e consequente xerostomia. Assim, terapias genéticas e de regeneração e modificação tecidular estão em desenvolvimento e em fase experimental (Jose et al., 2018; Porcheri & Mitsiadis, 2019; Hu et al., 2021). As terapias genéticas envolvem a introdução, num tecido alvo, de um vetor com a informação genética necessária para obter os efeitos benéficos desejados, enquanto as terapias regenerativas pretendem repor, diretamente, tecido glandular funcional cultivado em laboratório (Kubbi et al., 2015; Strojan et al., 2017; Escobar & Aitken, 2019; Hu et al., 2021). Uma das terapias genéticas mais estudadas envolve a introdução do gene da aquaporina-1 humana (hAQP1) no tecido glandular parotídeo através de um adenovírus vetor (Strojan et al., 2017). Baum et al. (2012), num estudo de fase I envolvendo 11 doentes xerostómicos submetidos a irradiação das parótidas, verificaram um aumento da secreção salivar parotídeo, além da diminuição das queixas de xerostomia, com recurso a esta terapêutica. Outros genes, como os codificadores do fator de crescimento dos queratinócitos ou da cinase tipo Túsled 1-B, também têm sido objeto de estudo, com resultados promissores a nível laboratorial (Escobar & Aitken, 2019). A utilização de células progenitoras obtidas da medula óssea, da polpa dentária e do estroma do tecido adiposo e de células estaminais/progenitoras salivares humanas (hSSPC) obtidas das parótidas e submandibulares, para reparação ou substituição de tecido glandular perdido, também tem obtido resultados promissores em estudos experimentais (Baum et al., 2012; Escobar & Aitken, 2019; Porcheri & Mitsiadis, 2019).

10.4. Outras medidas terapêuticas

Outros tratamentos têm sido utilizados na xerostomia. Entre estes, o interferão- α , normalmente administrado por via oral na dose de 150 IU três vezes por dia, tem mostrado resultados positivos em doentes com xerostomia por patologias autoimunes, como a SS

(Kubbi et al., 2015; Miranda-Rius et al., 2015; Alhejoury et al., 2021). A hidroxiclороquina, um fármaco antimalárico com efeitos anti-inflamatórios, também tem sido usada no tratamento da xerostomia associada à SS (Porter et al., 2004; Mravak-Stipetić, 2012). Num estudo de Cankaya et al. (2010) a hidroxiclороquina, em doses de 400mg por dia durante trinta dias, promoveu o aumento do fluxo de saliva não estimulada sem, no entanto, ter efeitos significativos no fluxo de saliva estimulada ou nas queixas de xerostomia, em 30 mulheres com SS. A terapia laser de baixa potência (LLLT), ou fotobiomodulação, na xerostomia, consiste na aplicação local de luz laser nas glândulas salivares do doente (Furness et al., 2013; Anil et al., 2016; Ferrandez-Pujante et al., 2022). O seu mecanismo de ação é, ainda, pouco claro, mas pensa-se que possa levar ao aumento da secreção salivar por estimulação da atividade mitótica e do metabolismo celular (Furness et al., 2013; Barbieri et al., 2020; Ferrandez-Pujante et al., 2022). Na bibliografia científica os benefícios da LLLT no tratamento da xerostomia têm sido variáveis, com alguns autores a referirem melhorias das queixas e dos fluxos salivares e outros a não verificarem melhorias significativas (Barbieri et al., 2020). No entanto, uma revisão sistemática de Golež et al. (2022) concluiu que a LLLT tem efeitos benéficos em termos de queixas de xerostomia e dos fluxos salivares, ainda que apenas a curto prazo, sem melhoria prolongada da QdV dos doentes, enquanto o estudo de Ferrandez-Pujante et al. (2022) verificou as mesmas melhorias, mas com persistência desses efeitos por um ano após o tratamento.

III. Conclusão

A xerostomia não é uma situação trivial, seja na população mais idosa seja na mais jovem. De facto, nos mais jovens, poderá ser uma condição subestimada e subdiagnosticada. O seu impacto na qualidade de vida dos doentes, de qualquer idade, é grande em todas as suas vertentes.

Na bibliografia científica, xerostomia (sensação subjetiva de boca seca) e hipofunção das glândulas salivares (diminuição objetiva da secreção salivar) são utilizadas, muitas vezes, como sinónimos o que, conjuntamente com a correlação complexa que se verifica entre ambas, frequentemente dificulta a obtenção de conclusões definitivas na investigação continuada deste tipo de condições.

A xerostomia pode ter uma miríade de etiologias que incluem diversas patologias sistémicas (como a SS), estilos de vida, a toma de medicamentos, muitos deles com efeito xerostomizante, e a radioterapia da cabeça e pescoço. Muitas destas condições são crónicas e de elevada prevalência na população, o que torna a xerostomia, também ela, uma condição crónica e de elevada prevalência.

A saúde e as funções orais dependem da saliva, pelo que o reconhecimento, diagnóstico e tratamento precoces da xerostomia, bem como das suas complicações, deve merecer a atenção do médico dentista. Na avaliação do doente xerostómico uma história clínica e um exame físico rigorosos são fundamentais, bem como a avaliação da xerostomia (através de questionários) e da secreção salivar (normalmente por sialometria) podendo, em alguns casos, serem necessários outros exames complementares, ainda que atualmente não haja um consenso, sempre desejável, em relação aos critérios de diagnóstico.

Também não existe um protocolo padrão no tratamento da xerostomia. Normalmente o tratamento é prolongado, exigindo motivação por parte do doente e é, essencialmente, paliativo. Além da educação do doente, o tratamento abrange medidas de prevenção da xerostomia e das suas complicações, tratamento da causa subjacente, adequada hidratação da cavidade oral, estimulação da secreção salivar quando há função glandular remanescente e substitutos salivares quando essa estimulação não é possível. Espera-se que terapias genéticas e de engenharia tecidual, correntemente em investigação, possam, no futuro, ser capazes de restituir função glandular perdida e oferecer opções de tratamento definitivas.

IV. Bibliografia

Abdullah, A., Rivas, F. F., & Srinivasan, A. (2013). Imaging of the salivary glands. *Seminars in roentgenology*, 48(1), 65-74.

Afonso, A., Silva, I., Meneses, R., & Frias-Bulhosa, J. (2017). Qualidade de vida relacionada com a saúde oral: validação portuguesa de ohip-14. *Psicologia Saúde & Doenças*. XIX.

Agha-Hosseini, F., & Moosavi, M. S. (2013). An evidence-based review literature about risk indicators and management of unknown-origin xerostomia. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)* 10(3), 273-282.

Agostini, B. A., Cericato, G. O., Silveira, E., Nascimento, G. G., Costa, F., Thomson, W. M., & Demarco, F. F. (2018). How Common is Dry Mouth? Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prevalence Estimates. *Brazilian dental journal*, 29(6), 606–618. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201802302>

Aitken-Saavedra, J. P., Olid, C., Escobar, A., Parry, Y., da Silva, K. D., & Morales-Bozo, I. (2017). Características salivales y estado sistémico de sujetos con xerostomía. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 10(2), 118-120. <https://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072017000200118>

Alhejoury, H. A., Mogharbel, L. F., Al-Qadhi, M. A., Shamlan, S. S., Alturki, A. F., Babatin, W. M., Mohammed Alaishan, R. A., & Pullishery, F. (2021). Artificial Saliva for Therapeutic Management of Xerostomia: A Narrative Review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 13(Suppl 2), S903–S907. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_236_21

Altamimi M. A. (2014). Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *African health sciences*, 14(3), 736–742. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i3.33>

Amano, O., Mizobe, K., Bando, Y., & Sakiyama, K. (2012). Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands: -overview of the Japan salivary gland society-sponsored workshop-. *Acta histochemica et cytochemica*, 45(5), 241–250. <https://doi.org/10.1267/ahc.12013>

Amaral, J., Marques, D., Thomson, W. M., Vinagre, A., & da Mata, A. (2018). Validity and reliability of a Portuguese version of the Summated Xerostomia Inventory-5. *Gerodontology*, 35(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/ger.12313>

Amerongen, A. N. & Veerman, E. (2002), Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Diseases*, 8, 12-22. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.1o816.x>

Anil, S., Vellappally, S., Hashem, M., Preethanath, R. S., Patil, S., & Samaranayake, L. P. (2016). Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 7(1), 5–12. <https://doi.org/10.1111/jicd.12120>

Appleby, N. J., Temple-Smith, M. J., Stacey, M. A., Bailey, D. L., Deveny, E. M., & Pirotta, M. (2016). General practitioners' knowledge and management of dry mouth - A qualitative study. *Australian family physician*, 45(12), 902–906.

Arany, S., Kopycka-Kedzierawski, D. T., Caprio, T. V., & Watson, G. E. (2021). Anticholinergic medication: Related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 132(6), 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.08.015>

Assy, Z., & Brand, H. S. (2018). A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2124-x>

Assy, Z., Jager, D., Mashhour, E., Bikker, F. J., & Brand, H. S. (2020). Regional differences in perceived oral dryness as determined with a newly developed questionnaire, the Regional Oral Dryness Inventory. *Clinical oral investigations*, 24(11), 4051–4060. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03276-7>

Atchison, K. A., & Dolan, T. A. (1990). Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *Journal of dental education*, 54(11), 680–687.

Bakir, M., Magableh, H. M., Alabdajabar, M. S., Alnabi, Z., Alabdan, L. I., Aljohani, F., ... & Almustanyir, S. (2022). Parotid Gland Tuberculosis: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 14(8), e27590. <https://doi.org/10.7759/cureus.27590>

Barbieri, T., Costa, K. C., & Guerra, L. F. C. (2020). Current alternatives in the prevention and treatment of xerostomia in cancer therapy. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2020; 68:e20200016. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372020000163546>

Barrientos, J. P. U., & Fredes, F. (2016). Manejo actual de la xerostomía. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 76(2), 243-248. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162016000200017>

Baum, B. J., Alevizos, I., Zheng, C., Cotrim, A. P., Liu, S., McCullagh, L., Illei, G. G. (2012). Early responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA for radiation-induced salivary hypofunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(47), 19403–19407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210662109>

Benn, A. M., Broadbent, J. M., & Thomson, W. M. (2015). Occurrence and impact of xerostomia among dentate adult New Zealanders: findings from a national survey. *Australian dental journal*, 60(3), 362–367. <https://doi.org/10.1111/adj.12238>

Bogucki, Z. A. (2018). Denture adhesives' effect on retention of prostheses in patients with xerostomia. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 27(9), 1247–1252. <https://doi.org/10.17219/acem/69078>

Brizel, D., Murphy, B., Rosenthal, D., Pandya, K., Gluck, S., Brizel, H., ... & Mendenhall, W. (2008). Phase II Study of Palifermin and Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 26, 2489-2496. 10.1200/JCO.2007.13.7349.

Calik, B. B., Kabul, E. G., Keskin, A., Bozcuk, S., Şenol, H., & Cobankara, V. (2021). Translation and validation of a Turkish version of the Xerostomia Inventory XI in patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Turkish journal of medical sciences*. 51. 10.3906/sag-2005-157.

Cankaya, H., Alpöz, E., Karabulut, G., Güneri, P., Boyacioglu, H., & Kabasakal, Y. (2010). Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjögren patients: a prospective sample study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 110(1), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.02.032>

Carpenter, G. H. (2013). The secretion, components, and properties of saliva. *Annual review of food science and technology*, 4, 267–276. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182700>

Carvalho, C., Manso, A. C., Escoval, A., Salvado, F., & Nunes, C. (2013). Tradução e validação da versão portuguesa do Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) = Translation and validation of the Portuguese version of Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI). *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. ISSN 0870-9025. Vol. 31, Nº 2 (Julho/Dezembro 2013), p. 166-172

Catalán, M. A., Nakamoto, T., & Melvin, J. E. (2009). The salivary gland fluid secretion mechanism. *The journal of medical investigation: JMI*, 56 Suppl, 192–196. <https://doi.org/10.2152/jmi.56.192>

Chan, A. K. Y., Tamrakar, M., Jiang, C. M., Lo, E. C. M., Leung, K. C. M., & Chu, C.-H. (2021). Common Medical and Dental Problems of Older Adults: A Narrative Review. *Geriatrics*, 6(3), 76. <https://doi.org/10.3390/geriatrics6030076>

Chaudhury, N.M.A, Shirlaw, P., Pramanik, R., Carpenter, G.H., & Proctor, G.B. (2015). Changes in saliva rheological properties and mucin glycosylation in dry mouth. *Journal of Dental Research* 94, 1660-1667.

Chowdhury, F., Grigoriadou, S., & Bombardieri, M. (2021). Severity of COVID-19 infection in primary Sjögren's syndrome and the emerging evidence of COVID-19-induced xerostomia. *Clinical and experimental rheumatology*. 39 Suppl 133. 215-222. 10.55563/clinexprheumatol/k7x3ta.

Contreras-Aguilar, M. D., & Gómez-García, F. (2020). *Salivary Glands' Anatomy and Physiology*. Saliva in Health and Disease: The Present and Future of a Unique Sample of Diagnosis (E-book), pp.3-21. Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-37681-9>

Donaldson, M., & Goodchild, J. H. (2018). A Systematic Approach to Xerostomia Diagnosis and Management. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J.: 1995)*, 39(suppl 5), 1–10.

Escobar, A., & Aitken, J. (2019). *Xerostomia: An Update of Causes and Treatments*. 10.5772/intechopen.72307

Falcão, D. P., da Mota, L. M., Pires, A. L., & Bezerra, A. C. (2013). Sialometry: aspects of clinical interest. *Revista brasileira de reumatologia*, 53 (6), 525 – 531. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.001>

Ferrandez-Pujante, A., Pons-Fuster, E., & López-Jornet, P. (2022). Efficacy of Photobiomodulation in Reducing Symptomatology and Improving the Quality of Life in Patients with Xerostomia and Hyposalivation: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*, 11(12), 3414. <https://doi.org/10.3390/jcm11123414>

Filho, J. C. L. G., Barbosa, H. S., Sousa, D. O., & Prates, A. A. (2010). Sialodinite crônica causada por sarcoidose: relato de caso. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v.76, n.1, pp. 196. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000100022>.

Fornari, C. B., Bergonci, D., Stein, C. B., Agostini, B. A., & Rigo, L. (2021). Prevalence of xerostomia and its association with systemic diseases and medications in the elderly: a cross-sectional study. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 139(4), 380–387. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0616.R3.1902021>

Fox, P. C., Busch, K. A., & Baum, B. J. (1987). Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 115(4), 581–584. [https://doi.org/10.1016/s0002-8177\(87\)54012-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8177(87)54012-0)

Fox, N. F., Xiao, C., Sood, A. J., Lovelace, T. L., Nguyen, S. A., Sharma, A., & Day, T. A. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 120(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.03.007>

Freni, F., Meduri, A., Gazia, F., Nicastro, V., Galletti, C., Aragona, P., ... & Galletti, F. (2020). Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *American journal of otolaryngology*, 41(5), 102612. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102612>

Frydrych, A. M. (2016). Dry mouth: Xerostomia and salivary gland hypofunction. *Australian family physician*, 45(7), 488–492.

Furness, S., Worthington, H. V., Bryan, G., Birchenough, S., & McMillan, R. (2011). Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), CD008934. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008934.pub2>

Furness, S., Bryan, G., McMillan, R., Birchenough, S., & Worthington, H. V. (2013). Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(9), CD009603. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>

Gerdin, E., Einarson, S., Jonsson, M., Aronsson, K., & Johansson, I. (2006). Impact of dry mouth on oral health-related quality of life in older people. *Gerodontology*, 22(4), pp 219-226. 10.1111/j.1741-2358.2005.00087.x.

Gerlach, N. L., Barkhuysen, R., Kaanders, J. H., Janssens, G. O., Sterk, W., & Merckx, M. A. (2008). The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 37(3), 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.11.013>

Gil-Montoya, J. A., Silvestre, F. J., Barrios, R., & Silvestre-Rangil, J. (2016). Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 21(3), e355–e366. <https://doi.org/10.4317/medoral.20969>

Glick, M., Williams, D. M., Kleinman, D. V., Vujicic, M., Watt, R. G., & Weyant, R. J. (2016). A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *British dental journal*, 221(12), 792–793. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.953>

Golež, A., Frangež, I., Cankar, K., Frangež, H. B., Ovsenik, M., & Nemeth, L. (2022). Effects of low-level light therapy on xerostomia related to hyposalivation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lasers in medical science*, 37(2), 745–758. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03392-0>

Gómez-Moreno, G., Guardia, J., Aguilar-Salvatierra, A., Cabrera-Ayala, M., Maté-Sánchez de-Val, J. E., & Calvo-Guirado, J. L. (2013). Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18(1), e49–e55. <https://doi.org/10.4317/medoral.18206>

Han, P., Suarez-Durall, P., & Mulligan, R. (2015). Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *Journal of prosthodontic research*, 59(1), 6–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2014.11.001>

Henson, B. S., Inglehart, M. R., Eisbruch, A., & Ship, J. A. (2001). Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral oncology*, 37(1), 84–93. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(00\)00063-4](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00063-4)

Hopcraft, M. S., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian dental journal*, 55(3), 238–353. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x>

Hu, J., Andablo-Reyes, E., Mighell, A., Pavitt, S., & Sarkar, A. (2021). Dry mouth diagnosis and saliva substitutes-A review from a textural perspective. *Journal of texture studies*, 52(2), 141–156. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12575>

Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85(2), 162–169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>

Hunter, L. (2013). Saliva and oral health. *British Dental Journal*, 214(8): 1-36.

Jamieson, L. M., & Thomson, W. M. (2020). Xerostomia: its prevalence and associations in the adult Australian population. *Australian dental journal*, 65 Suppl 1, S67–S70. <https://doi.org/10.1111/adj.12767>

Jensen, J. L., Bergem, H. O., Gilboe, I. M., Husby, G., & Axéll, T. (1999). Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 28(7), 317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02047.x>

Jha, N., Seikaly, H., Harris, J., Williams, D., Liu, R., McGaw, T., ... & Barnaby, P. (2003). Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 66(3), 283–289. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(03\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(03)00023-9)

Jiménez, E., Cordero, M., Barrilao, R., Fernández, J., López, P., & Ferre, J. (2009). Xerostomia: Diagnostico y Manejo Clínico, *Rev Clín Med Fam*, 2(6), pp. 300-304.

Jose, T., George, G. B., Baby, M., Aluckal, E., Padiyath, S., Kuruvila, J., & Peter, P. (2018). Xerostomia – An overview. *Italian Journal of Dental Medicine* vol. 3/2-2018: 39-42.

Junqueira, L. & Carneiro, J. (2008). *Histologia Básica*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A.

Kaae, J. K., Stenfeldt, L., & Eriksen, J. G. (2016). Xerostomia after Radiotherapy for Oral and Oropharyngeal Cancer: Increasing Salivary Flow with Tasteless Sugar-free Chewing Gum. *Frontiers in oncology*, 6, 111. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00111>

Kaplan, M. D., & Baum, B. J. (1993). *The functions of saliva*. *Dysphagia*, 8(3):225-229. doi: 10.1007/BF01354542

Kapourani, A., Kontogiannopoulos, K. N., Manioudaki, A. E., Pouloupoulos, A. K., Tsalikis, L., Assimopoulou, A. N., & Barmpalexis, P. (2022). A Review on Xerostomia and Its Various Management Strategies: The Role of Advanced Polymeric Materials in the Treatment Approaches. *Polymers*, 14(5), 850. <https://doi.org/10.3390/polym14050850>

Khosravani, N., Birkhed, D., & Ekström, J. (2009). The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: a randomized study. *European journal of oral sciences*, 117(3), 209–217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2009.00632.x>

Konidena, A., Sharma, D., Puri, G., Dixit, A., Jatti, D., & Gupta, R. (2016). Effect of TENS on stimulation of saliva in postmenopausal women with or without oral dryness - An interventional study. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 6(Suppl 1), S44–S50. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.01.004>

Kubbi, J. R., Reddy, L., Duggi, L. S., & Aitha, H. (2015). Xerostomia: An overview. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 27, 85 - 89.

Kvalheim, S. F., Marthinussen, I., Berg, E., & Strand, G. V. (2022). Dry mouth in the seriously ill and dying. Munntørrhet hos alvorlig syke og døende. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 142(3), 10.4045/tidsskr.21.0232. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0232>

Laheij, A., Rooijers, W., Bidar, L., Haidari, L., Neradova, A., de Vries, R., & Rozema, F. (2022). Oral health in patients with end-stage renal disease: A scoping review. *Clinical and experimental dental research*, 8(1), 54–67. <https://doi.org/10.1002/cre2.479>

Lastrucci, L., Bertocci, S., Bini, V., Borghesi, S., De Majo, R., Rampini, A., ..., & Pernici, P. (2018). Xerostomia Quality of Life Scale (XeQoLS) questionnaire: validation of Italian version in head and neck cancer patients. *La Radiologia medica*, 123(1), 44–47. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0798-7>

Lawrence, H. P., Thomson, W. M., Broadbent, J. M., & Poulton, R. (2008). Oral health-related quality of life in a birth cohort of 32-year olds. *Community dentistry and oral epidemiology*, 36(4), 305–316. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00395.x>

Lima, C. M., Santos, S. M., Dourado, A., Carvalho, N. B., Bittencourt, V., Lessa, M. M., ..., & Carvalho, E. M. (2016). Association of Sicca Syndrome with Proviral Load and Proinflammatory Cytokines in HTLV-1 Infection. *Journal of Immunology Research*, 2016.

Lin, H. H., Limesand, K. H., & Ann, D. K. (2018). Current State of Knowledge on Salivary Gland Cancers. *Critical reviews in oncogenesis*, 23(3-4), 139–151. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018027598>

Locker D. (2003). Dental status, xerostomia and the oral health-related quality of life of an elderly institutionalized population. *Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 23(3), 86–93. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2003.tb01667.x>

Löfgren, C. D., Wickström, C., Sonesson, M., Lagunas, P. T., & Christersson, C. (2012). A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC oral health*, 12, 29. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-29>

Lourenço, R. S. P. (2017). *Xerostomia e qualidade de vida: tradução e validação da xerostomia - related quality of life scale (XeQoLS) para a população portuguesa de cuidados paliativos*. [Dissertação de Mestrado, Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina de Lisboa]. <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/33971>

Lu, T. Y., Chen, J. H., Du, J. K., Lin, Y. C., Ho, P. S., Lee, C. H., ..., & Huang, H. L. (2020). Dysphagia and masticatory performance as a mediator of the xerostomia to quality of life relation in the older population. *BMC geriatrics*, 20(1), 521. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01901-4>

Łysik, D., Niemirowicz-Laskowska, K., Bucki, R., Tokajuk, G., & Mystkowska, J. (2019). Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3199. <https://doi.org/10.3390/ijms20133199>

Maddu, N. (2019). Functions of Saliva. In (Ed.), *Saliva and Salivary Diagnostics*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84709>

Mandel I. D. (1987). The functions of saliva. *Journal of dental research*, 66 Spec No, 623–627. <https://doi.org/10.1177/00220345870660S203>

Marín, C., Díaz-de-Valdés, L., Conejeros, C., Martínez, R., & Niklander, S. (2021). Interventions for the treatment of xerostomia: A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(2), e104–e111. <https://doi.org/10.4317/jced.57924>

Mercadante, V., Jensen, S. B., Smith, D. K., Bohlke, K., Bauman, J., Brennan, M. T., ... & Peterson, D. E. (2021). Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(25), 2825–2843. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01208>

Millsop, J. W., Wang, E. A., & Fazel, N. (2017). Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in dermatology*, 35(5), 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.010>

Minicucci, E. M., Pires, R. B., Vieira, R. A., Miot, H. A., & Sposto, M. R. (2013). Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Australian dental journal*, 58(2), 230–234. <https://doi.org/10.1111/adj.12057>

Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Farré, M. (2015). Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *International journal of medical sciences*, 12(10), 811–824. <https://doi.org/10.7150/ijms.12912>

Monasterios, F. M. L., & Llabrés, X. R. (2014). Etiopatogenia y diagnóstico de la boca seca. *Avances en Odontoestomatología*, 30(3), 121-128. Recuperado en 15 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000300004&lng=es&tlng=es.

Morinushi, T., Murayama, M., & Kinjyo, S. (2004). Mutans streptococci, lactobacilli in saliva and acidity from organisms in dental plaque: changes after restorative treatment. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 28(4), 327–332. <https://doi.org/10.17796/jcpd.28.4.bx254ru7w4146176>

Mortazavi H., Baharvand M., Movahhedian A., Mohammadi M., & Khodadoust A. (2014). Xerostomia Due to Systemic Disease: A Review of 20 Conditions and Mechanisms. *Ann Med Health Sci Res*, 4(4), 503–510.

Mravak-Stipetić, M. (2012). Xerostomia - diagnosis and treatment. *Rad 514 Medical Sciences*, 38, pp. 69-91.

Närhi, T. O. (1994). Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *Journal of dental research*, 73(1), 20–25. <https://doi.org/10.1177/00220345940730010301>

Navazesh, M., & Kumar, K. S. S. (2008). Measuring salivary flow: Challenges and opportunities. *The Journal of the American Dental Association*, 139(2), 35S-40S <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>

Niklander, S., Veas, L., Barrera, C., Fuentes, F., Chiappini, G., & Marshall, M. (2017). Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Brazilian oral research*, 31, e14. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0014>

Norton, N. S. (2017). *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry*. Philadelphia: Elsevier, Inc. ISBN: 978-0-323-39228-0

Osório, N., Luís, H. S., Ribeiro, S., Luís, L. S., & Neves, E. M. (2000) Saliva e saúde oral. *Rev. Port. de Est. e Cir. Maxilofac.*, 41(4):195-198.

Osterberg, T., Landahl, S., & Hedegård, B. (1984). Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness

in the mouth, disease and drug treatment. *Journal of oral rehabilitation*, 11(2), 157–170. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1984.tb00565.x>

Pai, S., Ghezzi, E. M., & Ship, J. A. (2001). Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 91(3), 311–316. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.111551>

Paredes-Rodríguez, V. M., Torrijos-Gómez, G., González-Serrano, J., López-Pintor-Muñoz, R. M., López-Bermejo, M. Á., & Hernández-Vallejo, G. (2016). Quality of life and oral health in elderly. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(5), e590–e596. <https://doi.org/10.4317/jced.53317>

Park, B., Noh, H., & Choi, D. J. (2018). Herbal Medicine for Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Integrative cancer therapies*, 17(2), 179–191. <https://doi.org/10.1177/1534735417728336>

Patel, V. N., & Hoffman, M. P. (2014). Salivary gland development: a template for regeneration. *Seminars in cell & developmental biology*, 25-26, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.12.001>

Pedersen, A., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2018). Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral diseases*, 24(8), 1399–1416. <https://doi.org/10.1111/odi.12867>

Plemons, J. M., Al-Hashimi, I., Marek, C. L., & American Dental Association Council on Scientific Affairs (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association* (1939), 145(8), 867–873. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>

Porcheri, C., & Mitsiadis, T. A. (2019). Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*, 8(9), 976. <https://doi.org/10.3390/cells8090976>

Porter, S. R., Scully, C., & Hegarty, A. M. (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 97(1), 28–46. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.07.010>

Pringle, S., Van Os, R., & Coppes, R. P. (2013). Concise review: Adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 31(4), 613–619. <https://doi.org/10.1002/stem.1327>

Priya, P. S., Anitha, N., Rajesh, E., & Masthan, K. M. K. (2020). Embryology and development of salivary gland 1. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* ISSN 2515-8260 Volume 07, Issue 10, 2020 764

Proctor, G. B. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology* 2000, 70(1), 11–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12116>

Rao P. J., Chatra L., Shenai P., Veena, K. M., Prabhu, R. V., Kushraj, T., & Sheety, P. (2014). Xerostomia: Few dry facts about dry mouth. *Arch Med Health Sci* 2014;2:190-4

Rao, R. S., Akula, R., Satyanarayana, T., & Indugu, V. (2019). Recent Advances of Pacemakers in Treatment of Xerostomia: A Systematic Review. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 9(4), 311–315. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_389_18

Riley P., Glenny A. M., Hua F., & Worthington H. V. (2017). Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD012744. DOI: 10.1002/14651858.CD012744.

Rodrigues, D. G. N. C. (2015). *Adaptação para a população portuguesa de instrumentos de avaliação do impacto da saúde oral na qualidade de vida*. [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra]. <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/29638>

Saleh, J., Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., & Salum, F. G. (2015). Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Archives of Oral Biology*, 60(2), 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.10.004>

Sarideechaigul, W., Priprem, A., Limsitthichaikoon, S., Phothipakdee, P., Chaijit, R., Jorns, T. P., ... & Chaiya, K. (2021). Efficacy and safety of two artificial saliva-based polymers containing 0.1% pilocarpine for treatment of xerostomia: A randomized clinical pilot trial. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(10), e994–e1000. <https://doi.org/10.4317/jced.58415>

Silverthorn, D. U. (2017). *Human physiology: an integrated approach*. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda.. ISBN: 9780321981226

Singh, M., & Tonk, R. S. (2015). Management of Salivary Hypofunction. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 6, 1-2.

Sivaramakrishnan, G., & Sridharan, K. (2017). Electrical nerve stimulation for xerostomia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(4), 409–413. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.01.004>

Slade, G. D., & Spencer, A. J. (1994). Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community dental health*, 11(1), 3–11.

Slade G. D. (1997). Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community dentistry and oral epidemiology*, 25(4), 284–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x>

Soares, M. S. M., Cavalcanti, R. L., Gonçalves L. F. F., & Assis, I. O. (2021). Relação de xerostomia com fatores bucais e sistêmicos. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2021;69:e20210037. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-863720200003720200071>

Som, P. M., & Miletich, I. (2015). Embryology of the Salivary Glands: An Update. *Neurographics*, Volume 5, Number 4, pp.167-177(11). American Society of Neuroradiology. <https://doi.org/10.3174/ng.4150122>

Sood, A. J., Fox, N. F., O'Connell, B. P., Lovelace, T. L., Nguyen, S. A., Sharma, A. K., ... & Day, T. A. (2014). Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*, 50(2), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.10.010>

Sreebny, L. M., & Valdini, A. (1988). Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 66(4), 451–458. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(88\)90268-x](https://doi.org/10.1016/0030-4220(88)90268-x)

Sreebny L. M. (2000). Saliva in health and disease: an appraisal and update. *International dental journal*, 50(3), 140–161. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2000.tb00554.x>

Stankeviciene, I., Purieni, A., Mieliauskaite, D., Stangvaltaite-Mouhat, L., & Aleksejuniene, J. (2021). Detection of xerostomia, Sicca, and Sjogren's syndromes in a

national sample of adults. *BMC Oral Health*. 2021 Oct;21(1) 552. doi:10.1186/s12903-021-01917-1. PMID: 34706704; PMCID: PMC8555192.

Stenman, U., Ahlqwist, M., Björkelund, C., & Hakeberg, M. (2012). Oral health-related quality of life--associations with oral health and conditions in Swedish 70-year-old individuals. *Gerodontology*, 29(2), e440–e446. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2011.00495.x>

Storbeck, T., Qian, F., Marek, C., Caplan, D., & Marchini, L. (2022). Dose-dependent association between xerostomia and number of medications among older adults. *Spec Care Dentist*. 2022; 42: 225– 231. <https://doi.org/10.1111/scd.12662>

Strojan, P., Hutcheson, K. A., Eisbruch, A., Beitler, J. J., Langendijk, J. A., Lee, A., Corry, J., Mendenhall, W. M., Smee, R., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2017). Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer treatment reviews*, 59, 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.003>

Sunavala-Dossabhoy, G. (2018). Radioactive iodine: An unappreciated threat to salivary gland function. *Oral diseases*, 24(1-2), 198–201. <https://doi.org/10.1111/odi.12774>

Talha, B., & Swarnkar, S. A. (2022). Xerostomia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. (2016). Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 25. 199-206. 10.17219/acem/29375.

Thomson, W. M., Brown, R. H., & Williams, S. M. (1993). Medication and perception of dry mouth in a population of institutionalised elderly people. *The New Zealand medical journal*, 106(957), 219–221.

Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J. & Ketabi, M. (1999a), The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Special Care in Dentistry*, 19: 20-23. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1999.tb01363.x>

Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Williams, S. M. (1999b). The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community dental health*, 16(1), 12–17.

Thomson, W. M. (2005). Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology*, 22(2), 65–76. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2005.00058.x>

Thomson, W. M., Lawrence, H. P., Broadbent, J. M., & Poulton, R. (2006). The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health and quality of life outcomes*, 4, 86. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-86>

Thomson, W. M. (2007). Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology*, 24(1), 30–35. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2007.00137.x>

Thomson, W. M., van der Putten, G. J., de Baat, C., Ikebe, K., Matsuda, K., Enoki, K., Hopcraft, M. S., & Ling, G. Y. (2011). Shortening the xerostomia inventory. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 112(3), 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.024>

Thomson, W. M. (2015). Dry mouth and older people. *Australian dental journal*, 60 Suppl 1, 54–63. <https://doi.org/10.1111/adj.12284>

Tsuchiya, H. (2021). Characterization and Pathogenic Speculation of Xerostomia Associated with COVID-19: A Narrative Review. *Dentistry journal*, 9(11), 130. <https://doi.org/10.3390/dj9110130>

Valstar, M. H., de Bakker, B. S., Steenbakkers, R. J. H. M., de Jong, K. H., Smit, L. A., Nulent, T. J. W. K., M., ..., & Vogel, W. V. (2021). The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 154, 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.034>

van der Putten, G. J., Brand, H. S., Schols, J. M., & de Baat, C. (2011). The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clinical oral investigations*, 15(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0382-1>

van Rij, C. M., Oughlane-Heemsbergen, W. D., Akerstaff, A. H., Lamers, E. A., Balm, A. J., & Rasch, C. R. (2008). Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life. *Radiation oncology (London, England)*, 3, 41. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-3-41>

van 't Hof, W., Veerman, E. C., Amerongen, A. V. N., & Ligtenberg, A. J. (2014). Antimicrobial defense systems in saliva. *Monographs in oral science*, 24, 40–51. <https://doi.org/10.1159/000358783>

Villa, A., Connell, C. L., & Abati, S. (2014). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 45–51. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S76282>

Visvanathan, V., & Nix, P. (2010). Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *International journal of clinical practice*, 64(3), 404–407. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02132.x>

Ying, J. N. D., & Thomson, W. M. (2015). Dry mouth – An overview. *Singapore dental journal*, 36, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.sdj.2014.12.001>

Anexo 1 – Versão inglesa do questionário XeQoLS

These questions are concerned with your oral health and how it affects your life. Please answer the questions by checking the box that describes best how true each statement has been for you during **the past 7 days**:

1. My mouth/throat dryness limits the kinds or amounts of food I eat.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
2. My mouth/throat dryness causes discomfort.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
3. My mouth/throat dryness causes a lot of worry or concern.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
4. My mouth/throat dryness keeps me from socializing (going out).
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
5. My mouth/throat dryness makes me uncomfortable when eating in front of other people.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
6. My mouth/throat dryness makes me uncomfortable speaking in front of other people.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
7. My mouth/throat dryness makes me nervous.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
8. My mouth/throat dryness makes me concerned about the looks of my teeth and mouth.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
9. My mouth/throat dryness keeps me from enjoying life.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
10. My mouth/throat dryness interferes with my daily activities.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
11. My mouth/throat dryness interferes with my intimate relationships.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
12. My mouth/throat dryness has a bad effect on tasting food.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
13. My mouth/throat dryness reduces my general happiness with life.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
14. My mouth/throat dryness affects all aspects of my life.
☐ Not at all ☐ A little ☐ Somewhat ☐ Quite a bit ☐ Very much
15. If you were to spend the rest of your life with your mouth/throat dryness just the way it is now, how would you feel about this?
☐ Delighted ☐ Mostly satisfied ☐ Mixed: equally satisfied/dissatisfied ☐ Mostly dissatisfied ☐ Terrible

(Henson et al., 2001)

Anexo 2 – Versão portuguesa do questionário XeQoLS

Questionário XeQoLS

(Escala Xerostomia e Qualidade de Vida)

Estas questões estão relacionadas com a sua **saúde oral** e com a forma como esta afeta a sua vida. Por favor, responda a estas questões escolhendo a opção que melhor descreve a sua situação nos últimos 7 dias.

1. A secura na minha boca/garganta altera o tipo ou a quantidade de alimentos que como.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

2. A secura na minha boca/garganta causa-me desconforto.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

3. A secura na minha boca/garganta dá-me vários motivos de preocupação.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

4. A secura na minha boca/garganta impede-me de socializar (estar com a família e os amigos).

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

5. A secura na minha boca/garganta faz-me ficar desconfortável quando como em frente a outras pessoas.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

6. A secura na minha boca/garganta faz-me sentir desconfortável quando falo com as pessoas.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

7. A secura na minha boca/garganta faz-me ficar nervoso(a).

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ ^{Muito} frequentemente

8. A secura na minha boca/garganta faz-me ficar preocupado(a) com o aspeto dos meus dentes e boca.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

9. A secura na minha boca/garganta impede-me de aproveitar a vida.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

10. A secura na minha boca/garganta interfere com as minhas atividades diárias.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

11. A secura na minha boca/garganta interfere com as minhas relações íntimas.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

12. A secura na minha boca/garganta impede-me de saborear os alimentos que ingiro.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

13. A secura na minha boca/garganta reduz a minha felicidade de forma geral.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

14. A secura na minha boca/garganta afeta todos os aspetos da minha vida.

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Por vezes ☐ Frequentemente ☐ Muito frequentemente

15. Se passasse o resto da sua vida com a secura na boca/garganta que tem neste momento, como se sentiria em relação a isso?

Muito Satisfeito(a)	Satisfeito(a)	Igualmente Satisfeito(a)/ Insatisfeito(a)	Insatisfeito(a)	Muito Insatisfeito(a)
☐	☐	☐	☐	☐

(Lourenço, 2017)

Anexo 3 – Versão inglesa do questionário GOHAI

1. In the past 3 months how often did you limit the kinds or amounts of food you eat because of problems with your teeth or dentures?
2. In the past 3 months how often do you have trouble biting or chewing any kinds of food, such as tough meat or apples?
3. In the past 3 months how often were you able to swallow comfortably?
4. In the past 3 months how often have your teeth or dentures prevented you from speaking the way you wanted?
5. In the past 3 months how often were you able to eat anything without feeling discomfort?
6. In the past 3 months how often did you limit contacts with people because of the condition of your teeth or dentures?
7. In the past 3 months how often were you pleased or happy with the looks of your teeth and gums, or dentures?
8. In the past 3 months how often did you use medication to relieve pain or discomfort from around your mouth?
9. In the past 3 months how often were you worried or concerned about the problems of your teeth, gums or dentures?
10. In the past 3 months how often did you feel nervous or self-conscious because of problems with your teeth, gums, or dentures?
11. In the past 3 months how often did you feel uncomfortable eating in front of people because of problems with your teeth or dentures?
12. In the past 3 months how often were your teeth or gums sensitive to hot, cold, or sweets?

(Appukuttan et al., 2015)

Anexo 4 – Versão portuguesa do questionário GOHAI

1. Nos últimos 3 meses diminuiu a quantidade de alimentos ou mudou o tipo de alimentação por causa dos seus dentes?
2. Nos últimos 3 meses teve problemas para mastigar alimentos?
3. Nos últimos 3 meses teve dor ou desconforto para engolir alimentos?
4. Nos últimos 3 meses mudou o seu modo de falar por causa dos problemas da sua boca?
5. Nos últimos 3 meses sentiu algum desconforto ao comer algum alimento?
6. Nos últimos 3 meses deixou de se encontrar com outras pessoas por causa da sua boca?
7. Nos últimos 3 meses sentiu-se satisfeito ou feliz com a aparência da sua boca?
8. Nos últimos 3 meses teve que tomar medicamentos para passar a dor ou o desconforto da sua boca?
9. Nos últimos 3 meses teve algum problema na sua boca que o deixou preocupado?
10. Nos últimos 3 meses chegou a sentir-se nervoso por causa dos problemas na sua boca?
11. Nos últimos 3 meses evitou comer junto de outras pessoas por causa de problemas na boca?
12. Nos últimos 3 meses sentiu os seus dentes ou gengivas ficarem sensíveis a alimentos ou líquido?

(Carvalho et al., 2013)

Anexo 5 – Versão inglesa do questionário OHIP-14

1. Have you had trouble pronouncing any words because of problems with your teeth, mouth or dentures?
2. Have you felt that your sense of taste has worsened because of problems with your teeth, mouth or dentures?
3. Have you had painful aching in your mouth?
4. Have you found it uncomfortable to eat any foods because of problems with your teeth, mouth or dentures?
5. Have you been self-conscious because of your teeth, mouth or dentures?
6. Have you felt tense because of problems with your teeth, mouth or dentures?
7. Has your diet been unsatisfactory because of problems with your teeth, mouth or dentures?
8. Have you had to interrupt meals because of problems with your teeth, mouth or dentures?
9. Have you found it difficult to relax because of problems with your teeth, mouth or dentures?
10. Have you been a bit embarrassed because of problems with your teeth, mouth or dentures?
11. Have you been a bit irritable with other people because of problems with your teeth, mouth or dentures?
12. Have you had difficulty doing your usual jobs because of problems with your teeth, mouth or dentures?
13. Have you felt that life in general was less satisfying because of problems with your teeth, mouth or dentures?
14. Have you been totally unable to function because of problems with your teeth, mouth or dentures?

(Slade, 1997)

Anexo 6 – Versão portuguesa do questionário OHIP-14

1. Teve problemas a pronunciar algumas palavras devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
2. Sentiu que o seu gosto tenha diminuído devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
3. Teve dor na sua boca?
4. Sentiu-se desconfortável com alguma comida devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
5. Esteve constrangido devido aos seus dentes, boca ou próteses?
6. Sentiu-se tenso devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
7. A sua dieta foi insatisfatória devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
8. Teve que interromper refeições devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
9. Achou difícil relaxar devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
10. Sentiu-se inibido devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
11. Sentiu-se irritado com outras pessoas devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
12. Sentiu dificuldades nas suas ocupações habituais devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
13. Sentiu que a sua vida em geral fosse menos satisfatória devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?
14. Sentiu-se totalmente incapaz de se mover devido a problemas com os seus dentes, boca ou próteses?

(Rodrigues, 2015)