



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**XEROSTOMIA EM DOENTES COM DOENÇA RENAL CRÓNICA  
HEMODIALISADOS**

Trabalho submetido por  
**Mariana Aires Magriço Nunes**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

**outubro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**XEROSTOMIA EM DOENTES COM DOENÇA RENAL CRÓNICA  
HEMODIALISADOS**

Trabalho submetido por  
**Mariana Aires Magriço Nunes**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Cecília Rozan**

**outubro de 2021**



*Aos meus Pais e Avós*



## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Prof. Doutora Cecília Rozan, por ter aceitado orientar esta dissertação, assim como pela disponibilidade e auxílio prestados ao longo da elaboração da mesma. Agradeço todo o apoio prestado e as críticas construtivas que me fizeram evoluir e me capacitaram a desenvolver o tema a que me propus.

Aos meus Pais, por todos os sacrifícios que fizeram para que eu pudesse realizar este sonho. Por confiarem sempre em mim e nas minhas capacidades. Por acreditarem em mim, mesmo quando eu própria não acreditava.

À minha irmã, Madalena, por ser sempre tão compreensiva e carinhosa. Por perceber que a disponibilidade reduzida não significa afeto reduzido.

Aos meus Avós, Francisco e Quitéria, que foram o meu refúgio em todas as etapas da vida. Não tenho palavras para descrever o que significam para mim. Por se mostrarem sempre disponíveis para mim, por partilharem os piores e melhores momentos da minha vida. Vocês são a minha casa e este projeto é para vocês.

À minha tia Rita, por ter sido um anjo da guarda e uma amiga tão querida. Por tudo aquilo que me ajudou a superar e a alcançar. Por me ajudar a ultrapassar todos os desafios destes últimos anos. Estar-lhe-ei sempre grata.

Ao meu tio Zé, por toda a disponibilidade e ajuda que sempre me deu.

Ao meu querido Manuel Furtado, a pessoa que mais me acompanhou durante estes anos de vida académica. Por todo o amor, carinho e cuidado que me deste. Por estares sempre disponível, no pior e no melhor. Por seres o meu porto seguro. Este caminho foi feito contigo e não consigo imaginá-lo de outra forma. És e serás sempre a minha família. Não consigo agradecer o suficiente por tudo o que fizeste por mim.

Ao João Cenicante, a pessoa que melhor poderia ter escolhido para me acompanhar neste percurso. Por todos os turnos na clínica, pela partilha de conhecimento, pela amizade extraordinária que criámos. Levo-te para a vida.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, por me ter proporcionado uma formação de excelência.



## **Resumo**

A Insuficiência Renal Crónica é uma doença progressiva caracterizada pela destruição gradual dos nefrónios e conseqüente perda da função renal.

Esta patologia apresenta uma panóplia de manifestações orais, sendo a xerostomia uma delas.

A xerostomia define-se como a sensação subjetiva de boca seca e tem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, assim como no controlo da doença renal, afetando a saúde geral dos mesmos.

A xerostomia em pacientes hemodialisados pode provocar disgeusia, dificuldades na função mastigatória e deglutiva, dificuldades na fala, aumento da incidência de lesões e infeções orais e aumento do peso interdialítico.

Esta condição está relacionada com um risco aumentado de desenvolvimento de comorbilidades e aumento da mortalidade e morbidade.

Existem vários tratamentos para esta condição, que passam pela prescrição de sialagogos sistémicos e/ou tópicos, restauração/regeneração tecidular e intervenção psicológica.

O Médico Dentista e o Nefrologista devem trabalhar em sintonia, de modo a atenuar as manifestações orais da Insuficiência Renal Crónica e controlar as suas complicações sistémicas.

Deste modo, os objetivos desta monografia passam pela compreensão da Insuficiência Renal Crónica e da xerostomia, assim como das implicações sinérgicas de ambas as patologias e as medidas terapêuticas a adotar aquando da sua presença.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crónica; Hemodiálise; Xerostomia; Manifestações Orais



## **Abstract**

Chronic Kidney Disease is a progressive disease characterized by a gradual destruction of nephrons and the consequently loss of function.

This disease has a variability of oral manifestations such as xerostomy.

Xerostomy is characterized as a subjective feeling of dry mouth and had a negative impact in patient's quality of life, will compromise the control of chronic kidney disease and general health.

Xerostomy in haemodialysis patients is related with difficulties in chewing, swallowing and speaking, taste alterations, increased risk of oral lesions, infections and interdialytic weight gain.

This condition is also associated with an increased risk of comorbidities, mortality and morbidity.

There are several therapeutic options for this condition, including systemic and local sialagogues, tissue regeneration and psychological intervention.

The Dentist and Nephrologist must work together in order to mitigate the oral manifestations of Chronic Kidney Disease and avoid its systemic complications.

Thus, the purpose of this work is to comprehend Chronic Kidney Disease and xerostomy as well as their synergistic complications and the therapeutic options for these patients.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Haemodialysis; Xerostomy; Oral Manifestations



## Índice

I	INTRODUÇÃO.....	13
II	DESENVOLVIMENTO.....	15
1	ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA URINÁRIO.....	15
2	INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA (IRC).....	15
2.1	Epidemiologia da Doença Renal Crónica.....	17
2.2	Etiologia de Doença Renal Crónica.....	18
2.3	Manifestações da Doença Renal Crónica.....	19
2.3.1	Manifestações Sistémicas.....	19
2.3.2	Manifestações orais.....	20
2.4	Tratamento da Doença Renal Crónica.....	22
2.4.1	Tratamento conservador.....	22
2.4.2	Terapia de substituição renal.....	23
2.4.2.1	Transplante.....	23
2.4.2.2	Diálise Peritoneal.....	24
2.4.2.3	Hemodiálise.....	24
2.5	A Saúde Oral em pacientes com Doença Renal Crónica.....	25
3	SALIVA.....	29
3.1	Definição e composição.....	29
3.2	Anatomia e histologia das glândulas salivares.....	30
3.2.1	Glândula Parótida.....	30
3.2.2	Glândula Submandibular.....	31
3.2.3	Glândula Sublingual.....	31
3.2.4	Glândulas Salivares <i>Minor</i> .....	32
3.3	Composição das glândulas salivares.....	32
3.3.1	Células Acinares.....	33
3.3.2	Células Ductais.....	34
3.3.3	Células mioepiteliais.....	34
3.4	Controlo da secreção salivar.....	34
3.4.1	Componente aferente.....	34
3.4.2	Componente eferente.....	35
3.5	Fisiologia da secreção salivar.....	35

3.6	Funções da saliva .....	36
3.6.1	Lubrificação e hidratação.....	36
3.6.2	Atividade antimicrobiana.....	37
3.6.3	Capacidade tampão .....	38
3.6.4	Manutenção da integridade dentária .....	39
3.6.4.1	Prevenção das cáries dentárias.....	39
3.6.4.2	Formação de película de esmalte adquirida (PEA).....	40
3.6.4.3	Paladar e digestão.....	41
3.6.4.4	Cicatrização de feridas .....	42
3.6.4.5	Outras funções.....	42
4	XEROSTOMIA .....	43
4.1	Definição de Xerostomia.....	43
4.2	Epidemiologia de Xerostomia.....	44
4.3	Etiologia de Xerostomia.....	45
4.4	Medicações Associadas a Xerostomia .....	46
4.5	Diagnóstico de Xerostomia .....	48
4.5.1	<i>Xerostomy Inventory</i> (XI) .....	49
4.5.2	<i>Summated Xerostomy Inventory</i> (SXI-PL) .....	50
4.5.3	Pergunta Única.....	50
4.6	Sialometria .....	50
4.7	Exames Complementares de Diagnóstico .....	51
4.8	Manifestações clínicas de Xerostomia .....	52
4.9	Relação da xerostomia com doenças cardiovasculares e aumento da morbilidade e mortalidade.....	53
4.10	Tratamento da Xerostomia em pacientes hemodialisados .....	54
4.10.1.1	Estimulação das Glândulas Salivares.....	56
4.10.1.1.1	Estimulantes Salivares Tópicos .....	56
4.10.1.1.2	Estimulantes Salivares Sistémicos.....	61
4.10.1.2	Substitutos Salivares .....	63
4.10.1.3	Restauração da Função Salivar .....	64
4.10.1.4	Intervenção Psicológica .....	64
III	CONCLUSÕES.....	67
IV	BIBLIOGRAFIA .....	69
V	ANEXOS.....	

## **Índice de Figuras**

Figura 1 - Modelo conceptual da Doença Renal Crónica (Adaptado de US. NFK KDOQI, 2002).....	25
Figura 2 - Esquema ilustrativo da composição histológica das glândulas salivares (de Paula et al., 2017). .....	33
Figura 3 - Xerostomia como causa provável de morbilidade e mortalidade em paciente hemodialisados. Esquema adaptado de Wilczynska-Borawska et al., 2012. ....	54



## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de DRC, de acordo com a TFG. Quadro adaptado de KDIGO, 2012 .....	17
Tabela 2 - Categorias de albuminúria. Quadro adaptado de KIDGO, 2012.....	17
Tabela 3 - Manifestações orais de DRC e respectivas etiologias (Cerveró et al., 2008; Costantinides et al., 2018; Guevara et al., 2014; Oyetola et al., 2015; Patil et al., 2012). .....	21
Tabela 4 - Pautas de Atuação na Consulta Dentária do Paciente Hemodialisado. Adaptado de Álamo et al., 2011.....	27
Tabela 5 - Pautas de Atuação na Consulta Dentária do Paciente Transplantado Renal. Adaptado de Álamo et al., 2011. ....	28
Tabela 6 - Patologias relacionadas com xerostomia (Mortazavi et al., 2014).....	46
Tabela 7 - Medicação com potencial xerostomizante. Tabela adaptada de Bossola & Tazza, 2012.....	47

**Lista de Abreviaturas**

**µm**- Micrómetros

**CC**- *Clearance* da creatinina

**DP**- Diálise peritoneal

**DRC**- Doença Renal Crónica

**DRT**- Doença Renal Terminal

**g**- Gramas

**h**- Horas

**H<sup>+</sup>**- Ião hidrogénio

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** - Ião bicarbonato

**HD**- Hemodiálise

**IgA**- Imunoglobulina A

**IgC**- Imunoglobulina C

**IRC**- Insuficiência Renal Crónica

**L**- Litros

**m<sup>2</sup>** - Metro quadrado

**mg**- Miligramas

**MG1**- Mucinas altamente glicosiladas

**MG2**- Mucinas cadeia peptídica glicosilada única

**min**- Minutos

**mL**- Mililitros

**mmol**- Milimol

**PEA**- Película de esmalte adquirida

**pmp**- Prevalência por milhão de habitantes

**PRPs-** Proteínas ricas em prolina

**TAA-** Terapêutica com acupuntura auricular

**TENS-** Estimulação nervosa elétrica transcutânea

**TFG-** Taxa de filtração glomerular

**XI-** *Xerostomy Inventory*

**XI-PL-** *Summated Xerostomy Inventory*



## I INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Crônica define-se pela alteração da função renal durante um período mínimo de 3 meses. Afeta 8 a 16% da população mundial e associa-se a um custo elevado para os sistemas de saúde (Camacho-Alonso et al., 2018; Hill, 2016; K. Willis, M. Cheung, 2013).

A Doença Renal Crônica classifica-se de acordo com a gravidade da patologia, que varia desde alterações ligeiras à necessidade de substituição da função renal (mediante o transplante renal, a diálise peritoneal ou, na maioria dos casos, a hemodiálise) (Feehally et al., 2015).

Apesar dos avanços tecnológicos, a hemodiálise substitui de forma incompleta a função dos rins. Assim, estes doentes apresentam inúmeros sintomas associados, que contribuem para a redução da sua qualidade de vida (Nanditha Kumar et al., 2021).

Especificamente, os doentes em hemodiálise têm risco acrescido de patologia da cavidade oral relativamente à população em geral. Estas alterações contemplam-se como: xerostomia, halitose, palidez da mucosa, estomatite urémica, hemorragias e inflamações gengivais, hiperplasia gengival, doença periodontal, lesões e infeções orais (Cerveró et al., 2008).

O objetivo desta monografia é caracterizar a xerostomia nos doentes em hemodiálise e entender as propostas terapêuticas indicadas para este grupo.

A xerostomia define-se como a sensação de boca seca. Sendo subjetiva, a sua severidade depende da quantificação da pontuação obtida pelos doentes em questionários desenvolvidos para esse efeito (Bossola, 2019).

A prevalência da xerostomia é difícil de determinar. Dos dados mais recentes destaca-se a meta-análise e revisão sistemática efetuada por Agostini et al em 2018, que conclui que a prevalência na população geral pode variar entre 0,01 e 45%. (Agostini et al., 2018).

A xerostomia compromete as funções do aparelho estomatognático e subsequentemente compromete a qualidade de vida dos pacientes (Mortazavi et al., 2014).

Nos pacientes hemodialisados, a prevalência da xerostomia é superior à da população em geral, atingindo 52.3% (Nanditha Kumar et al., 2021).

A xerostomia é uma condição particularmente severa e difícil de tratar em pacientes hemodialisados. Apesar disso, esta condição é muitas vezes negligenciada por parte dos nefrologistas (Wilczynska-Borawska et al., 2012).

Atualmente, a evidência científica relativamente à abordagem terapêutica da xerostomia não é clara, apresentando resultados contraditórios. Deste modo, não existe nenhum tratamento comprovadamente eficaz para a xerostomia em pacientes hemodialisados, permanecendo este um problema por solucionar (Bossola & Tazza, 2012a). A estimulação mecânica das glândulas salivares, mediante o uso de pastilhas de mascar, elixires sem álcool, acupuntura e estimulação elétrica transcutânea têm apresentado alguns resultados. Porém, são necessários mais estudos que avaliem a eficácia a longo prazo destas propostas terapêuticas (Bossola, 2019).

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: Chronic Kidney Disease, Xerostomy, Thirst, Oral Dryness, Hemodialysis, Xerostomy Inventory (Xi) e Summated Xerostomy Inventory (SXI-PL), 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 20 anos (2001-2021).

## **II DESENVOLVIMENTO**

### **1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA URINÁRIO**

O sistema urinário é formado por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra (Wallace, 1998).

Macroscopicamente, o rim adulto normal apresenta a forma de um feijão e tem localização retroperitoneal, estando localizado entre a 12<sup>a</sup> vértebra torácica e a 3<sup>a</sup> vértebra lombar. A localização do rim direito é ligeiramente inferior à do rim esquerdo, devido ao deslocamento causado pelo fígado. O rim esquerdo é ligeiramente maior e está mais próximo da linha média. Os rins são mantidos em posição por uma espessa camada de gordura e o facto de estarem localizados entre outros órgãos abdominais e músculos dorsais confere-lhes uma elevada proteção contra traumas (Wallace, 1998).

Microscopicamente, a unidade funcional do rim é o nefrónio, constituído pelo glomérulo, túbulos renais, interstício e vasos sanguíneos (Guevara et al., 2014).

Os rins são órgãos complexos e desempenham um papel primordial na manutenção da saúde geral. Afetam todas as partes do corpo humano e são responsáveis pela manutenção dos outros sistemas de órgãos (Wallace, 1998).

As funções renais são: (Guevara et al., 2014)

- Regulação do equilíbrio hidrolítico e eletrolítico;
- Excreção de catabolitos e outras substâncias estranhas ao organismo;
- Regulação da pressão arterial;
- Secreção de eritropoietina;
- Manutenção do equilíbrio ácido base;
- Síntese de glicose;
- Regulação da formação de 1,25-di-hidroxivitamina D3 (calcitriol)

### **2 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA (IRC)**

Dado que os nefrónios não apresentam capacidade regenerativa, a sua destruição gradual leva à redução progressiva da função renal (Costantinides et al., 2018; Patil et al., 2012). As biópsias renais demonstram evidência clara de lesão renal, pela presença de

fibrose renal, que representa uma tentativa fracassada de cicatrização de feridas, após lesão crónica sustentada. A fibrose renal é caracterizada pela presença de esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial (Webster et al., 2017). A progressão das alterações histológicas traduz-se em Insuficiência Renal Crónica (IRC) (Costantinides et al., 2018).

Tanto o termo Insuficiência Renal Crónica (IRC) como o termo Doença Renal Crónica (DRC) enquadram a existência de lesão renal. Porém, o termo DRC é o mais utilizado pelas *guidelines* internacionais de nefrologia (Levey & Coresh, 2012).

A taxa de filtração glomerular (TFG) corresponde à quantidade total de fluído filtrado, por todos os nefrónios funcionais, por unidade de tempo e é considerada o melhor indicador para medir a função renal (Webster et al., 2017). Esta pode ser estimada a partir de níveis aumentados de creatinina sérica ou de equações estimativas, como o Estudo de Modificação da Dieta em Doenças Renais e a fórmula Cockcroft-Gault (Levey et al., 2005).

Os valores normais de TFG encontram-se entre 120-130mL/min/1.73m<sup>2</sup> e variam de acordo com a idade, sexo e tamanho corporal (Costantinides et al., 2018).

A Doença Renal Crónica define-se pela presença de lesões renais e/ou de uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>, por um período igual ou superior a 3 meses, independentemente da sua causa (Camacho-Alonso et al., 2018; Cerveró et al., 2008; Costantinides et al., 2018; Levey & Coresh, 2012; Webster et al., 2017).

A severidade de Doença Renal é classificada em 5 estádios, de acordo com a taxa de filtração glomerular. A sua classificação está discriminada na Tabela 1 (Levey & Coresh, 2012).

Tabela 1 - Classificação de DRC, de acordo com a TFG. Quadro adaptado de KDIGO, 2012

Estádio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFG)
1	Normal ou aumentada	>90mL/min/1.73m <sup>2</sup>
2	Ligeiramente diminuída	60-89 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
3	Ligeiramente a moderadamente diminuída	30-59 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
4	Severamente diminuída	15-29 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
5	Falência Renal	<15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>

Quando o paciente se encontra no estágio 5, surge a doença renal terminal (DRT). Nesta fase, é necessário iniciar a terapia de substituição renal, de modo a evitar as sérias complicações desta patologia que podem levar à morte do paciente (Tomás et al., 2008).

A albuminúria é também um marcador frequentemente utilizado para avaliar a lesão renal. Esta é definida por uma relação albumina/creatinina inferior a 30mg/g em 2 a 3 amostras de urina. As categorias de albuminúria estão discriminadas na Tabela 2 (Levey et al., 2005).

Tabela 2 - Categorias de albuminúria. Quadro adaptado de KIDGO, 2012.

Categoria	Taxa de Excreção de Albumina (TEA)	Proporção albumina/creatinina		Descrição
	(mg/24h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal a ligeiramente aumentada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente aumentada
A3	> 300	> 300	> 300	Severamente aumentada

Como demonstrado acima, na DRC verifica-se uma diminuição da TFG e aumento da albuminúria.

## 2.1 Epidemiologia da Doença Renal Crónica

A prevalência, incidência, e progressão da DRC variam globalmente e são condicionadas por diversos fatores, tais como a idade, sexo, etnia e condições socioeconómicas (Webster et al., 2017).

Nos últimos anos, a incidência de DRC tem aumentado significativamente, o que a torna um problema de saúde pública a nível mundial, com efeitos adversos na doença cardiovascular (DCV), falência renal e morte prematura (Levey et al., 2005; T. A. V. Pham & Le, 2019).

A DRC é mais prevalente na população idosa (idade > 65 anos), no sexo feminino. Porém, a probabilidade de progressão para estádios mais avançados, como é o caso de falência renal, é superior na população mais jovem (idade ≤ 65 anos), no sexo masculino (Hill, 2016; Romagnani et al., 2017).

As patologias sistémicas que estão concomitantemente associadas a DRC são a diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial. A prevalência de DRC em pacientes diabéticos é de 30% a 40% (Romagnani et al., 2017) e a prevalência de hipertensão arterial em pacientes com DRC é de 80% (Ridao et al., 2001).

Indivíduos enquadrados em baixas condições socioeconómicas apresentam um risco 60% superior de desenvolver DRC, comparativamente a indivíduos com elevadas condições socioeconómicas (Webster et al., 2017).

Em 2016, numa revisão sistemática e meta-análise, Hill et al., demonstraram que a prevalência de DRC a nível mundial nos estádios 1-5 era de 13.4% e de 10.6% para os estádios 3-5. Webster et al. (2017) descreveram que a prevalência de DRC é de 11%, em países desenvolvidos (Hill et al., 2016; Webster et al., 2017).

Em Portugal, a prevalência é de 1824,4 prevalência por milhão de habitantes (pmp) e a incidência de DRC em estágio 5 de 226,7 pmp (Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência de Nefrologia, 2017).

## **2.2 Etiologia de Doença Renal Crónica**

A DRC está associada ao declínio natural da função renal, que advém do aumento da idade e de desordens renais primárias (Hill et al., 2016).

Outras causas menos comuns de DRC são glomerulonefrites, nefrotoxicidade causada pelo consumo de ervas medicinais, poluição ambiental da água e do solo com metais pesados e pesticidas, lúpus eritematoso, septicemia, reações adversas medicamentosas, doenças renais inespecíficas, obstruções do trato urinário, infeções

renais, distúrbios metabólicos, alterações congénitas, imunológicas e vâsculo-renais (Guevara et al., 2014; Webster et al., 2017).

### **2.3 Manifestações da Doença Renal Crónica**

Quando o grau de destruição dos nefrónios atinge valores superiores a 50%, começam a surgir os sinais e sintomas de DRC (Cerveró et al., 2008; Guevara et al., 2014). É por este motivo que a maior parte dos pacientes com DRC são assintomáticos ou apresentam sintomatologia inespecífica, como letargia, prurido ou perda de apetite. Assim sendo, até ao desenvolvimento avançado da doença, os diagnósticos são feitos maioritariamente com base na TFG pedida em exames de rotina ou com base em fisiopatologias encontradas em biópsias renais (Webster et al, 2017).

A diminuição da função renal é um fator preditor de internamentos hospitalares, disfunções cognitivas e baixa qualidade de vida (Bossola & Tazza, 2012a; Hill, 2016; López-Pintor et al., 2017).

As manifestações de DRC podem dividir-se em manifestações sistémicas e manifestações orais (Cerveró et al., 2008).

#### **2.3.1 Manifestações Sistémicas**

Os sinais e sintomas de DRC estão relacionados com o tipo de patologia renal ou patologia sistémica subjacente e com o nível de comprometimento da função renal (Cerveró et al., 2008).

As manifestações sistémicas de DRC podem ser divididas em distúrbios neurológicos, metabólicos, reprodutivos, dermatológicos, cardiopulmonares, gastrointestinais, hematológicos, esqueléticos e endócrinos (Wallace, 1998).

Assim, as manifestações sistémicas de DRC são: (Cerveró et al., 2008; Guevara et al., 2014; Wallace, 1998).

- **Distúrbios neurológicos:** fadiga, letargia, irritabilidade muscular, neuropatologia periférica, confusão, apatia, coma, convulsões, insónia;
- **Distúrbios metabólicos:** intolerância a proteínas, hiperglicemia, hiperlipidemia;
- **Distúrbios reprodutivos:** disfunção erétil, infertilidade, diminuição da libido, amenorreia;

- **Distúrbios dermatológicos:** prurido, pele seca, escoriações, arranhões, hiperpigmentação acastanhada da pele e unhas, palidez geral;
- **Distúrbios cardiopulmonares:** hipertensão arterial, pericardites, edema pulmonar, disritmias, insuficiência cardíaca congênita;
- **Distúrbios gastrointestinais:** anorexia, náuseas, vômitos, hálito urémico, hemorragias gastrointestinais, diarreia, úlcera péptica;
- **Distúrbios hematológicos:** anemia, risco aumentado de hemorragias, alteração da imunidade, disfunção plaquetária;
- **Distúrbios esqueléticos:** fraturas, inflamações ósseas, osteíte fibrosa, osteomalacia;
- **Distúrbios endócrinos:** hipoparatiroidismo, crescimento retardado.

A imunodeficiência induzida pela uremia é considerada um fator predisponente para infeções severas, representando a segunda principal causa de mortalidade nestes pacientes (Cerveró et al., 2008).

As alterações no metabolismo levam a osteodistrofia renal, que resulta em defeitos ósseos, fraturas, dores e calcificações articulares (Cerveró et al., 2008).

As complicações mais comuns de DRC são anemia, devido à redução da produção de eritropoietina pelo rim, tempo de vida reduzido das células sanguíneas, défice férrico e doença mineral óssea, causada pelos distúrbios no metabolismo da vitamina D, cálcio e fosfato. Estes pacientes têm ainda risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares e oncológicas (Webster et al., 2017).

A doença cardiovascular representa a complicação mais severa de DRC e apresenta-se como a principal causa de morbilidade e mortalidade nestes pacientes. O risco de DCV é inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular e não é influenciado por fatores como a idade, sexo ou outros fatores de risco (Hill et al., 2016).

### **2.3.2 Manifestações orais**

Estima-se que mais de 90% de indivíduos com DRC padecem de sintomatologia oral. Contudo, o avanço da tecnologia de hemodiálise contribuiu para a diminuição desta sintomatologia (Costantinides et al., 2018).

É importante que o Médico Dentista esteja consciencializado, durante o tratamento dos pacientes com DRC, de que estes podem apresentar uma panóplia de manifestações

orais que não são necessariamente patognomônicas da doença (Guevara et al., 2014). Estas manifestações da cavidade oral serão discriminadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Manifestações orais de DRC e respectivas etiologias (Cerveró et al., 2008; Costantinides et al., 2018; Guevara et al., 2014; Oyetola et al., 2015; Patil et al., 2012).

<b>Manifestação Oral</b>	<b>Etiologia</b>
<b>Palidez da mucosa</b>	<b>Anemia</b>
<b>Disgeusia (a alteração mais relatada é o sabor metálico generalizado)</b>	<b>Aumento da concentração de ureia na saliva (que posteriormente se transforma em amônia)</b>
<b>Halitose (hálito urémico)</b>	<b>Uremia</b>
<b>Xerostomia</b>	<b>Restrição da ingestão de líquidos; Efeito adverso medicamentoso; Alterações glandulares; Respiração oral</b>
<b>Estomatite urêmica</b>	<b>Uremia</b>
<b>Hemorragia gengival, Petéquias, Equimoses</b>	<b>Efeito secundário de medicação anticoagulante; Disfunção plaquetária</b>
<b>Hiperplasia gengival</b>	<b>Reação adversa medicamentosa</b>
<b>Hipoplasia do esmalte</b>	<b>Alterações no metabolismo de cálcio e fósforo</b>
<b>Tártaro dentário</b>	<b>Aumento da concentração de ureia na saliva; Alterações no metabolismo de cálcio e fósforo;</b>
<b>Lesões da mucosa</b>	<b>Reação adversa medicamentosa; Leucoplasia pilosa oral</b>
<b>Alterações salivares</b>	<b>Restrição da ingestão de fluidos (desidratação); Lesões glandulares; Alterações metabólicas</b>

Os pacientes hemodialisados têm um risco aumentado de inflamação gengival, erosão dentária das faces linguais (devido aos vômitos induzidos pela uremia e medicação e às náuseas induzidas pela diálise), risco aumentado de infecções e doença periodontal (Cerveró et al., 2008). Os pacientes que apresentam doença periodontal não controlada têm um risco aumentado de insucesso da terapêutica com diálise e aumento da mortalidade (Costantinides et al., 2018).

As perturbações no metabolismo de cálcio, fósforo e vitamina D, devido hiperatividade paratiroideia resultam em osteodistrofia renal. As manifestações orais desta patologia são má oclusão, mobilidades dentárias, calcificações pulpare,

desmineralização óssea, diminuição da espessura cortical óssea, perda do trabeculado ósseo, perda parcial ou total da lâmina dura, fraturas mandibulares (espontâneas ou secundárias a tratamentos dentários), lesões de células gigantes e tempo de cicatrização anormal após extração dentária (Costantinides et al., 2018; Guevara et al., 2014).

Estes pacientes apresentam ainda alterações na taxa de secreção salivar, que podem ser qualitativas ou quantitativas (Marinoski et al., 2019; Elijah Olufemi Oyetola et al., 2015). Uma vez que a composição salivar está mais próxima à composição da urina do que à composição do plasma sanguíneo, as alterações no sistema urinário levam a alterações salivares (Manley, 2014). A diminuição da secreção salivar deriva da desidratação suscitada pela restrição à ingestão de líquidos (Chuang et al., 2005; Dahlberg et al., 1967).

Os pacientes que padecem de DRC apresentam concentrações elevadas de potássio, bicarbonato e ureia na saliva, o que faz com que o pH alcalino prevaleça e, conseqüentemente, exista uma menor suscetibilidade do risco de cárie dentária (Manley, 2014; Tomás et al., 2008). A concentração de ureia tende a diminuir cerca de 60% após terapia de hemodiálise, o que a torna num meio auxiliar de monitorização da eficácia da mesma (Khanum et al., 2017; Tomás et al., 2008).

## **2.4 Tratamento da Doença Renal Crónica**

O controlo da DRC é feito de acordo com o diagnóstico clínico e com o estágio, baseado na TFG e albuminúria. O estágio pode ser utilizado para criar terapias não específicas, de modo a prevenir a progressão/evolução da doença, reduzindo as complicações associadas a uma TFG diminuída, assim como o risco de doença cardiovascular, promovendo a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida (Levey & Coresh, 2012).

O tratamento da DRC divide-se em 2 tipos: tratamento conservador e terapia de substituição renal (Guevara et al., 2014).

### **2.4.1 Tratamento conservador**

O tratamento conservador está indicado para estádios iniciais da DRC e baseia-se em medidas preventivas/corretivas das alterações metabólicas específicas desta patologia (Guevara et al., 2014).

Este tratamento é feito através de alterações dietéticas (que auxiliam no controlo das alterações metabólicas e no retardamento da progressão da doença), tratamento farmacológico da hipertensão secundária e tratamento farmacológico da acidose e da anemia, iniciado quando o hematócrito apresenta valores inferiores a 30 (Guevara et al., 2014).

#### **2.4.2 Terapia de substituição renal**

Este tratamento mais invasivo está indicado quando não é possível controlar a progressão da doença, quando o diagnóstico é realizado numa fase tardia e na impossibilidade do controlo das alterações metabólicas através de medidas conservadoras (Cerveró et al., 2008; Guevara et al., 2014).

A terapia de substituição renal engloba o transplante e a diálise, que tem como objetivo a preservação da função renal residual (Guevara et al., 2014; Levey & Coresh, 2012; Tomás et al., 2008).

A diálise diminui a severidade dos sintomas e aumenta significativamente a esperança média de vida em pacientes jovens (Costantinides et al., 2018; Nanditha Kumar et al., 2021). Existem 2 tipos de diálise: diálise peritoneal e hemodiálise (Costantinides et al., 2018; Guevara et al., 2014).

##### **2.4.2.1 Transplante**

O transplante renal é o tratamento de eleição para pacientes com DRT (Cerveró et al., 2008). Porém, a escassez de órgãos e o facto de que a maioria dos pacientes com DRT são idosos e fragilizados, fazem com que o transplante constitua uma medida de substituição renal que pode ser disponibilizada apenas a um pequeno subconjunto de pacientes. Assim, a diálise pode atuar como uma medida terapêutica temporária, até à transplantação renal, ou pode constituir um tratamento a longo prazo (Locatelli et al., 2018).

Imediatamente antes e após a cirurgia de transplantação renal, são administrados ao paciente agentes imunossupressores e esta terapia farmacológica mantém-se para toda a vida, exceto no caso dos pacientes transplantados cujo dador seja um gêmeo idêntico (Cerveró et al., 2008; Patil et al., 2012).

#### 2.4.2.2 Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal (DP) permite uma grande independência aos pacientes com DRC. O acesso ao peritонеu é realizado através da colocação de um cateter na parede abdominal, diretamente para a cavidade peritoneal. Este cateter vai servir como uma membrana que remove os excessos de água, produtos químicos e resíduos corporais. Os resíduos são drenados periodicamente a partir do abdómen, através de um tubo flexível (Costantinides et al., 2018; Guevara et al., 2014).

As vantagens da DP são o facto de permitir uma grande independência aos pacientes, a simplicidade da realização, o baixo custo, a redução de transmissão de doenças infecciosas, a ausência de necessidade de farmacologia anticoagulante e a ausência de restrições dietéticas de sódio, potássio, fosfato e proteínas. As suas desvantagens são a elevada frequência das sessões, o risco de peritonite e a baixa eficácia, comparativamente à hemodiálise. Assim, esta terapêutica é maioritariamente indicada para pacientes com Insuficiência Renal Aguda, com necessidade ocasional de diálise (Guevara et al., 2014).

#### 2.4.2.3 Hemodiálise

A hemodiálise (HD) foi o primeiro procedimento a demonstrar eficácia na substituição parcial da função renal, o que a tornou no tratamento de eleição para pacientes com DRT, sempre que a transplantação renal não é possível (Liew, 2018).

Este é um tratamento complexo que diminui a mortalidade dos pacientes com DRT. A hemodiálise requer uma média de 3 sessões semanais, com uma duração média de 3-4h/sessão (Cerveró et al., 2008; Costantinides et al., 2018; Guevara et al., 2014; López-Pintor et al., 2020; M et al., 2021).

Esta terapia permite a remoção de produtos tóxicos, através de uma membrana semipermeável. O paciente é ligado ao equipamento de hemodiálise (dialisador) através de um acesso vascular (normalmente feito através de uma fístula arteriovenosa ou de um enxerto, preferencialmente na zona do antebraço) e o sangue passa através do dialisador, sendo posteriormente devolvido ao paciente. O dialisador atua como um rim artificial, estando responsável pela purificação sanguínea (remoção de excessos de água e resíduos tóxicos e metabólicos) (Guevara et al., 2014).

A HD requer a administração de heparina, de modo a facilitar a passagem do sangue através do cateter e do dialisador (Guevara et al., 2014). Os pacientes submetidos

a esta terapia de substituição renal estão sujeitos a restrições à ingestão de líquidos, de modo a prevenir sobrecarga renal. As consequências dessa restrição são sede e xerostomia, o que diminui substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. A longo prazo, a xerostomia promove o aumento do risco de cárie dentária e infecções /lesões na cavidade oral (Bots et al., 2005).

Os pacientes com xerostomia nem sempre conseguem cumprir as restrições à ingestão de fluídos a que estão sujeitos, o que culmina num aumento de peso interdialítico. Este aumento excessivo, juntamente com taxas altas de ultrafiltração e duração diminuída das sessões de hemodiálise, está relacionado com resultados insatisfatórios. O aumento de peso interdialítico está ainda associado a um risco aumentado de hipertrofia ventricular esquerda, hipotensão intradialítica e mortalidade cardiovascular (Wong et al., 2017).

A Figura 1 esquematiza os processos que levam à DRC e às suas complicações.

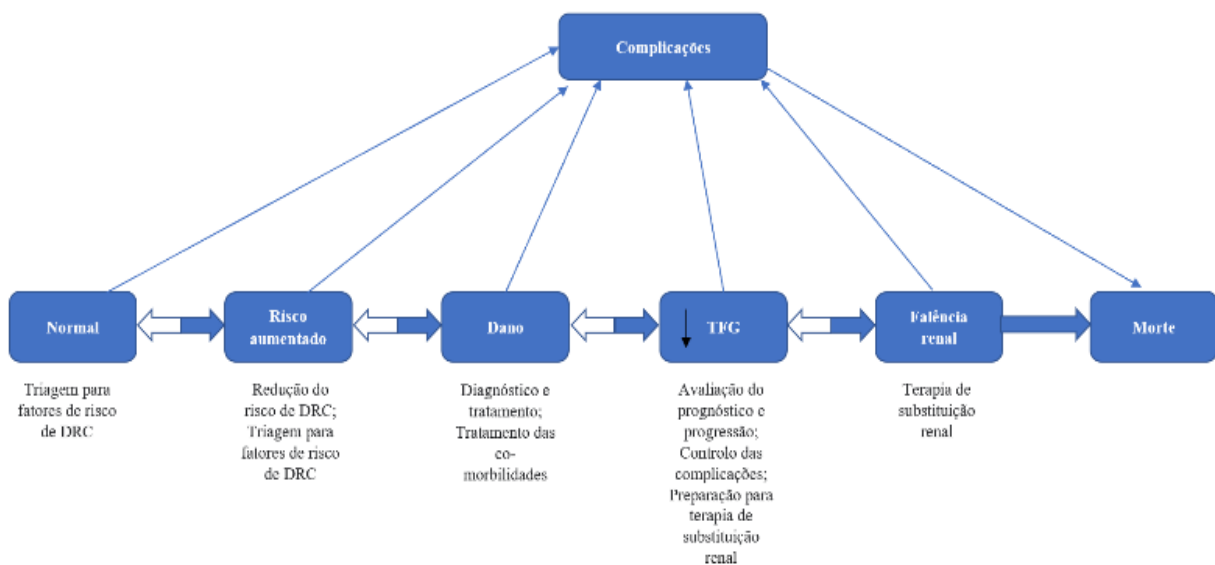


Figura 1 - Modelo conceitual da Doença Renal Crônica (Adaptado de US. NFK KDOQI, 2002).

## 2.5 A Saúde Oral em pacientes com Doença Renal Crônica

É primordial a manutenção de uma dentição saudável e funcional nos pacientes com DRC, assim como a erradicação de hábitos de higiene oral inadequados. É necessário que o Médico Dentista e o Nefrologista consciencializem o paciente para a importância

da manutenção de saúde oral e para os problemas que advêm da sua ausência (Akar et al., 2011).

Os pacientes com DRC exigem considerações específicas na abordagem dos tratamentos dentários, não só devido às condições inerentes à doença e às suas múltiplas manifestações orais, como também aos efeitos colaterais dos medicamentos e tratamentos a que estão sujeitos (Cerveró et al., 2008). O risco de hemorragia, infeção e interações medicamentosas são fatores que o Médico Dentista deve ter em consideração (Guevara et al., 2014).

Pacientes submetidos a tratamento conservador da DRC ou diálise peritoneal não requerem medidas especiais no que toca aos cuidados médico-dentários. Nestes casos, as indicações mais relevantes são: evitar medicamentos com potencial nefrotóxico e monitorizar a tensão arterial durante os procedimentos, devido ao facto destes pacientes serem, na sua grande maioria, hipertensos. Porém, no caso de pacientes hemodialisados, é altamente recomendado que o Médico Dentista comunique regularmente com o Nefrologista, de modo a acompanhar o estágio e a progressão da doença, a medicação prescrita e as comorbilidades que possam afetar negativamente a hemostasia do paciente (Costantinides et al., 2018; Manley, 2014).

Em pacientes diabéticos sujeitos a terapia de substituição renal, agentes hipoglicémicos e alterações dietéticas podem desencadear crises hipoglicémicas, devido à diminuição da gliconeogénese, diminuição da *clearance* de insulina feita pelo rim e aumento da sensibilidade à insulina, conseqüente da terapia de substituição renal. A educação do paciente, monitorização da glicemia e o encaminhamento do paciente a um especialista contribuem para a diminuição do risco de crises hipoglicémicas (Costantinides et al., 2018; Manley, 2014).

A Tabela 4 apresenta as Pautas de Atuação na Consulta Dentária do Paciente Hemodialisado e a Tabela 5 apresenta as Pautas de Atuação na Consulta Dentária do Paciente Transplantado Renal.

Tabela 4 - Pautas de Atuação na Consulta Dentária do Paciente Hemodialisado. Adaptado de Álamo et al., 2011.

<b>Situação</b>	<b>Atitude</b>
<b>Paciente com problemas médicos, tratado por outros profissionais</b>	<b>Consultar o nefrologista; Atualizar história clínica (medicação prescrita)</b>
<b>Elevada prevalência de hipertensão arterial</b>	<b>Monitorização da pressão arterial pré e pós-operatória</b>
<b>Disfunção plaquetária e anemia (tendência a hemorragias)</b>	<b>Requisição de estudo hemostático previamente ao planejamento da cirurgia (tempo de sedimentação, contagem plaquetária, hematócrito); Medidas de hemostasia local</b>
<b>Anti-coagulação com heparina</b>	<b>Realização dos tratamentos dentários em dias não coincidentes com a diálise, de modo a certificar que não existe heparina no sangue (tempo de semivida de 4h)</b>
<b>Acesso vascular para hemodiálise</b>	<b>Evitar compressão do braço que contém o acesso vascular e nunca utilizar esse braço para medir a tensão arterial ou para administrar medicação intravenosa</b>
<b>Distúrbios metabólicos e medicação</b>	<b>Alguma medicação não deve ser prescrita e outras devem ter a sua dosagem ajustada; Requisição da <i>clearance</i> de creatinina (CC), de modo a estimar a taxa de filtração glomerular (TFG)</b>
<b>Osteodistrofia renal devido a Hiperparatiroidismo secundário (sinal tardio de insuficiência renal crónica)</b>	<b>Existe uma maior suscetibilidade para fraturas ósseas; A técnica de extração dentária deve ser cuidadosa, de modo a evitar fraturas ósseas</b>

Tabela 5 - Pautas de Atuação na Consulta Dentária do Paciente Transplantado Renal. Adaptado de Álamo et al., 2011.

<b>Situação</b>	<b>Atitude</b>
<b>Paciente com problemas médicos, tratado por outros profissionais</b>	<b>Consultar o nefrologista; Atualizar história clínica (medicação prescrita)</b>
<b>Elevada prevalência de hipertensão arterial</b>	<b>Monitorização da pressão arterial pré e pós-operatória</b>
<b>Terapêutica com corticosteroides</b>	<b>Risco de crise adrenal, caso o paciente esteja sob terapêutica com corticosteroides a longo prazo; Fazer consultas matinais e avaliar a necessidade de terapia suplementar com corticosteroides</b>
<b>Imunossupressão</b>	<b>Prescrição de profilaxia antibacteriana, caso seja recomendada pelo nefrologista, antes de certos tratamentos (extrações dentárias, tratamentos periodontais, colocação de fibras subgengivais ou de tiras de antibiótico, colocação de bandas ortodônticas e administração de injeções intraligamentares de anestesia local)</b>
<b>Distúrbios metabólicos e medicação</b>	<b>Alguma medicação não deve ser prescrita e outras devem ter a sua dosagem ajustada; Requisição da clearance de creatinina (CC), de modo a estimar a taxa de filtração glomerular (TFG)</b>
<b>Hiperplasia gengival (nifedipina, cefalosporinas)</b>	<b>Realizar exame exaustivo das gengivas e promover correta higiene oral; Considerar tratamento cirúrgico</b>

### 3 SALIVA

#### 3.1 Definição e composição

A saliva é uma solução hipertônica constituída por ácinos salivares, fluido gengival crevicular e exsudados da mucosa oral (Zhang et al., 2016).

A saliva é sintetizada e secretada pelos três pares de glândulas salivares *major* (parótida, submandibular e sublingual) (Mese & Matsuo, 2007). Esta é uma secreção mucosserosa exócrina, límpida e ligeiramente acídica. A saliva total é uma mistura complexa de fluídos secretados pelas glândulas salivares *major* e *minor*, e de fluido crevicular gengival, que contém restos alimentares e mais de 700 microrganismos relacionados com patologias orais e sistêmicas. Numa situação de saúde, o fluxo médio de saliva total varia de 1L a 1,5L (Humphrey & Williamson, 2001; Zhang et al., 2016).

Existe uma grande variedade de fatores que influenciam a composição e o fluxo salivar. As causas mais comuns são polimedicação, doenças autoimunes e radiação da cabeça e do pescoço. Existem ainda causas transitórias como a respiração oral, desidratação, tabagismo e infecções virais e bacterianas do trato respiratório superior. Doenças inflamatórias, transplantes da medula óssea, desordens endócrinas, déficit nutricional e traumas acidentais ou cirúrgicos são ainda outros fatores que influenciam a composição e o fluxo salivar (Roblegg et al., 2019).

Em situações normais, o pH salivar encontra-se no intervalo de 6-7 e a sua capacidade- tampão varia de 3.1-6.0 mmol H<sup>+</sup>/L (Roblegg et al., 2019).

A composição salivar é bastante complexa. A saliva é maioritariamente constituída por água (99%) e contém uma grande variedade de eletrólitos (sódio, potássio, cloro, magnésio, bicarbonato, fosfato, cálcio) e proteínas, representadas por enzimas, imunoglobulinas, glicoproteínas, albumina e alguns polipéptidos e oligopéptidos com relevância a nível da saúde oral. A saliva apresenta ainda na sua constituição glucose, ácido úrico, colesterol, ácidos gordos, triglicerídeos, aminoácidos, hormonas esteroides ureia e amónia (de Almeida et al., 2008; Zhang et al., 2016).

Os principais componentes proteicos da saliva dividem-se em proteínas ricas em prolina (PRPs), cistatinas, histatinas, mucinas, amílases e estatinas (Carpenter, 2013).

### 3.2 Anatomia e histologia das glândulas salivares

As glândulas salivares são essenciais para a manutenção da homeostase da cavidade oral (de Paula et al., 2017). Estas são responsáveis pela sintetização e secreção da saliva. São inervadas pelo sistema nervoso autônomo, através de nervos simpáticos e parassimpáticos (Roblegg et al., 2019). Contrariamente ao que se verifica no resto do corpo, no que consta às glândulas salivares, as duas divisões do sistema nervoso autônomo trabalham em conjunto e não de forma antagonista (Carpenter, 2013).

Podem ser classificadas, de acordo com o seu tamanho em *major* (parótida, submandibular e sublingual) ou *minor* (labiais, bocais, linguais e palatinas) e podem ainda ser classificadas de acordo com a natureza histoquímica da saliva secretada em serosas, mucosas ou mistas (Humphrey & Williamson, 2001; Roblegg et al., 2019).

As glândulas salivares *major* são responsáveis por cerca de 93% da secreção salivar, enquanto que os restantes 7% estão a cargo das glândulas salivares *minor* (Llena-Puy, 2006; Roblegg et al., 2019).

#### 3.2.1 Glândula Parótida

Esta é a maior glândula salivar do corpo humano, pesando, em média 25-30g. A sua formação inicia-se entre a 5<sup>a</sup> e a 6<sup>a</sup> semana de vida intrauterina. A glândula parótida existe aos pares, sendo que cada uma se localiza inferiormente ao canal auditivo externo e aos ossos da base do crânio (de Paula et al., 2017).

Na ausência de estímulo, a parótida é responsável por 20% da secreção salivar (Humphrey & Williamson, 2001). Quando estimulada mecanicamente através da mastigação ou sensitivamente, através do paladar, a parótida contribui com 60% do valor total de saliva. Esta é a glândula mais responsiva às variações dietéticas. Durante períodos de deficiência nutritiva, pode atrofiar e diminuir de tamanho. Essas alterações são reversíveis no momento em que há uma retoma de uma correta alimentação (Carpenter, 2013).

A secreção salivar para a cavidade oral é feita através do canal de Stenon, localizado na região dos molares superiores (Holmberg & Hoffman, 2014). Do ponto de vista histológico, a parótida é formada exclusivamente por ácinos serosos (de Paula et al., 2017).

### 3.2.2 Glândula Submandibular

A glândula submandibular existe aos pares e inicia o seu desenvolvimento no final da 6ª semana de vida intrauterina. Esta representa o segundo maior par de glândulas salivares do corpo humano e o seu peso varia de 7g a 15g. Localiza-se na fosseta submandibular, posteriormente à inserção livre do músculo milo-hióideo (de Paula et al., 2017).

As glândulas submandibulares são responsáveis por 60% da produção de saliva não estimulada (Humphrey & Williamson, 2001). Estas glândulas, ao contrário das parótidas, são menos responsivas a alterações dietéticas e apresentam um maior contributo para a manutenção do fluxo salivar em repouso (Carpenter, 2013).

O seu canal excretor é o ducto de Wharton, que emerge na cavidade oral no pavimento da boca, na zona do freio lingual (Holmberg & Hoffman, 2014). Histologicamente, a glândula submandibular é composta por ácinos mistos com componentes serosos e mucosos, existindo predominância dos componentes serosos (de Paula et al., 2017).

### 3.2.3 Glândula Sublingual

As glândulas salivares existem aos pares e são o menor grupo de glândulas *major*, com um peso médio de 3g. Iniciam o seu desenvolvimento entre a 7ª e a 8ª semana de vida intrauterina e estão localizadas entre o pavimento da boca e o músculo milo-hióideo (de Paula et al., 2017).

À semelhança das submandibulares, as sublinguais são pouco responsivas a alterações dietéticas e têm um papel relevante na manutenção do fluxo salivar em repouso (Carpenter, 2013). Estas contribuem em 7% a 8% para a produção de saliva não estimulada (Humphrey & Williamson, 2001).

A secreção salivar para a cavidade oral é realizada através de pequenos ductos localizados no pavimento da boca- ductos de Rivinus- e de um ducto comum, mais volumoso- ducto de Bartholin. O orifício de abertura deste ducto na cavidade oral denomina-se carúncula sublingual e está localizado perto do freio lingual, por fora do ducto orifício de abertura do canal de Wharton (de Paula et al., 2017; Holmberg & Hoffman, 2014). Em termos histológicos, são principalmente constituídas por ácinos mucosos, responsáveis pela produção de saliva mucosa, de maior viscosidade (de Paula et al., 2017).

### **3.2.4 Glândulas Salivares *Minor***

As glândulas salivares *minor* iniciam o seu desenvolvimento no 3º mês de vida intrauterina e compreendem cerca de 600 a 1000 glândulas, distribuídas por toda a cavidade oral, à exceção da mucosa gengival e palato duro. Podem agrupar-se de acordo com a sua localização em labiais, bocais, palatinas, linguais e retromolares (de Paula et al., 2017; Pedersen et al., 2018)).

As glândulas salivares *minor* contribuem com menos de 10% para o fluxo salivar não estimulado (Humphrey & Williamson, 2001). Embora secretem menos de 10% da secreção total de saliva, a secreção das glândulas salivares *minor* é o principal lubrificante salivar, devido aos seus componentes protetores e mucosos. A secreção de saliva para a cavidade oral é feita de uma forma mais homogênea, comparativamente às glândulas salivares *major*. A saliva é secretada através de vários ductos pequenos dispersos na superfície da mucosa oral, o que contribui para uma lubrificação mais eficiente da mesma (de Paula et al., 2017).

Do ponto de vista histológico, as glândulas salivares *minor* são glândulas mistas, constituídas essencialmente por ácinos mucosos (Pedersen et al., 2018).

### **3.3 Composição das glândulas salivares**

Histologicamente, as glândulas salivares são compostas essencialmente por 3 tipos celulares: acinares, ductais e mioepiteliais (Carpenter, 2013; de Paula et al., 2017; Humphrey & Williamson, 2001).

A composição das glândulas salivares está esquematizada na Figura 2.

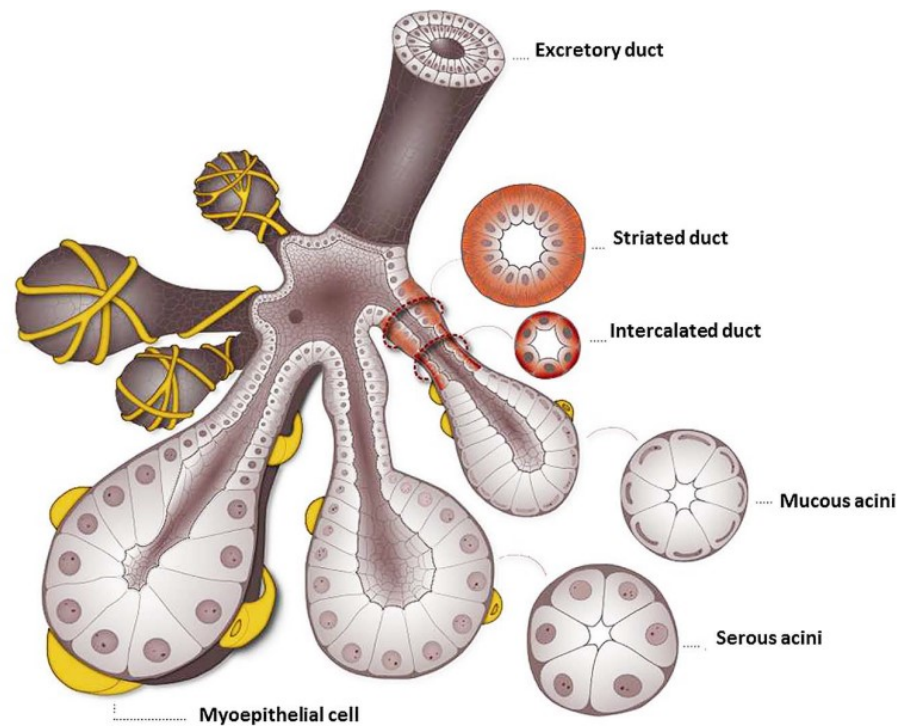


Figura 2 - Esquema ilustrativo da composição histológica das glândulas salivares (de Paula et al., 2017).

### 3.3.1 Células Acinares

As células acinares são responsáveis pela formação de saliva primária (Humphrey & Williamson, 2001; Pedersen et al., 2018) e classificam-se de acordo com o tipo secreção em ácinos serosos ou mucosos. O tipo de secreção salivar está relacionado com a dieta e pode variar entre diferentes espécies (de Paula et al., 2017).

A parótida apresenta secreção serosa, as glândulas salivares *minor* apresentam secreção mucosa e as glândulas sublingual e submandibular apresentam secreção mista (Humphrey & Williamson, 2001; Pedersen et al., 2018).

Os ácinos mucosos são mais volumosos e produzem uma quantidade elevada de mucinas, responsáveis por conferir um caráter viscoso à saliva. Esta saliva mucosa é essencial para a lubrificação da cavidade oral e para a formação de uma barreira protetora da superfície mucosa. Os ácinos serosos, por sua vez, são menos volumosos (de Paula et al., 2017). A saliva serosa consiste num fluido aquoso (Roblegg et al., 2019), rico em amilase (de Paula et al., 2017).

### **3.3.2 Células Ductais**

As células ductais podem ser classificadas em intercalares, estriadas e excretoras. As células ductais intercalares são responsáveis pela ligação das secreções acinares ao resto da glândula. Ao contrário das restantes, estas não estão envolvidas na modificação de eletrólitos. Por sua vez, as células ductais estriadas estão envolvidas na modificação da saliva primária, sendo responsáveis pela regulação eletrolítica da reabsorção de sódio. Por fim, as células ductais excretoras são as últimas a ter contacto com a saliva, antes desta ser secretada para a cavidade oral (Humphrey & Williamson, 2001).

### **3.3.3 Células mioepiteliais**

As células mioepiteliais estão situadas em redor dos ácinos e são responsáveis pelo recobrimento externo dos ductos intercalares. Estas vão excretar a saliva primária acumulada para o lúmen do sistema de ductos, através de contrações (Humphrey & Williamson, 2001).

## **3.4 Controlo da secreção salivar**

A secreção salivar é influenciada por estímulos gustativos, mastigatórios, olfativos, nociceptivos, termoreceptivos e psicológicos (Pedersen et al., 2018).

O controlo da secreção salivar é feito pelo sistema nervoso autónomo e regulado pelos reflexos neurais. As vias reflexas são constituídas por 3 componentes: a componente aferente, o centro salivar e a componente eferente, que leva à ativação celular das glândulas salivares (Pedersen et al., 2018).

### **3.4.1 Componente aferente**

A componente aferente é iniciada por estímulos gustativos e/ou mastigatórios (Pedersen et al., 2018).

Os reflexos gustativos salivares envolvem sinais transmitidos pelos quimiorreceptores ativados nos botões gustativos das papilas linguais, faringe e laringe. Estes sinais são transmitidos através de fibras sensoriais do nervo facial, glossofaríngeo e vago, até ao núcleo do trato solitário (Carpenter, 2013; Pedersen et al., 2018).

O reflexo mastigatório salivar conduz impulsos somatossensoriais, induzidos principalmente pela ativação de mecanorreceptores no ligamento periodontal, aquando da mastigação, mas também por ativação de proprioceptores e/ou nociceptores da cavidade

oral, juntamente com os nervos trigêmeo e glossofaríngeo, até aos núcleos mesencéfalos e espinhais do nervo trigêmeo (Pedersen et al., 2018).

Os núcleos sensitivos transmitem o estímulo ao centro de salivar. Os sinais aferentes transmitidos a partir dos núcleos sensitivos ativam os centros cerebrais através de neurónios sensitivos de primeira e segunda ordem. O centro cerebral inferior é ativado pelo reflexo gustativo e o centro cerebral superior é ativado pelo reflexo mastigatório (Pedersen et al., 2018).

### **3.4.2 Componente eferente**

A componente eferente consiste em neurónios secretomotores simpáticos e parassimpáticos. Após integração dos estímulos nos centros salivares, são gerados impulsos nervosos nos sistemas simpático e parassimpático, responsáveis pela inervação das glândulas salivares (Pedersen et al., 2018).

Apesar de a inervação das glândulas salivares ser feita maioritariamente pela via parassimpática, perante um estímulo, existe sinergia entre as vias simpática e parassimpática, o que resulta na indução da secreção de fluído e proteínas, assim como na contração das células mioepiteliais (Pedersen et al., 2018).

A atividade parassimpática resulta num elevado volume salivar, caracterizado por uma saliva altamente fluída com baixas concentrações proteicas, enquanto a atividade simpática resulta num volume salivar reduzido, caracterizado por uma saliva altamente viscosa com concentrações proteicas elevadas (Carpenter, 2013; Pedersen et al., 2018).

### **3.5 Fisiologia da secreção salivar**

A secreção salivar é um processo dividido em 2 etapas: na formação de saliva primária e na modificação ductal da saliva (Pedersen et al., 2018; Roblegg et al., 2019).

A primeira etapa da secreção salivar corresponde à produção de saliva primária, pelas células acinares. Quando estimuladas, produzem uma secreção primária isotónica, com composição eletrolítica semelhante ao plasma (Pedersen et al., 2018; Roblegg et al., 2019).

Numa segunda fase, esta saliva primária é modificada ao nível dos ductos. Estes são impermeáveis à água e modificam a saliva primária pela reabsorção dos iões sódio e cloreto e adição dos iões bicarbonato e potássio, o que resulta numa saliva secundária

hipotónica, com baixa concentração de sódio em relação ao plasma (Pedersen et al., 2018; Roblegg et al., 2019).

### **3.6 Funções da saliva**

A saliva tem um papel primordial na proteção da cavidade oral e na manutenção das suas funções (Dawes et al., 2015; Duruk & Eşer, 2016; Roblegg et al., 2019).

As suas funções são: (Carpenter, 2013; Dawes et al., 2015; de Almeida et al., 2008; Humphrey & Williamson, 2001; Roblegg et al., 2019).

- Lubrificação e hidratação
- Atividade antimicrobiana
- Capacidade tampão
- Manutenção da integridade dentária
- Paladar e digestão
- Cicatrização de feridas

#### **3.6.1 Lubrificação e hidratação**

As propriedades viscoelásticas da saliva permitem a sua difusão e retenção nas superfícies verticais da mucosa oral. Esta fornece lubrificação e proteção aos tecidos orais contra irritantes mecânicos, químicos e térmicos. (Carpenter, 2013; Dawes et al., 2015; Roblegg et al., 2019).

A saliva é responsável pela criação de um recobrimento seromucoso (película de esmalte) que atua como uma barreira protetora da cavidade oral contra agentes irritantes, como, por exemplo, enzimas proteolíticas e hidrolíticas produzidas pelo tártaro dentário, agentes cancerígenos provenientes do tabaco e desidratação propiciada pela respiração oral (Humphrey & Williamson, 2001). A camada protetora induz ainda uma lubrificação responsável pela prevenção do desgaste e *chipping* dentário, aquando da mastigação (Dawes et al., 2015; Roblegg et al., 2019).

Os principais componentes lubrificantes da saliva são as mucinas produzidas pelas glândulas salivares *minor* (Humphrey & Williamson, 2001), que formam uma barreira física altamente eficaz na manutenção da lubrificação (Roblegg et al., 2019).

A existência de um fluxo salivar contínuo, propiciado pelas glândulas salivares, permite que exista uma lubrificação contínua da cavidade oral, o que a torna menos

suscetível a fenômenos abrasivos. A deglutição desta saliva propicia a eliminação de microrganismos, células epiteliais descamativas, leucócitos e restos alimentares, o que contribui para a prevenção de infecções retrógradas das glândulas salivares, através da propagação de microrganismos pelas vias ductais (Dawes et al., 2015).

### 3.6.2 Atividade antimicrobiana

A saliva contém um elevado número de proteínas e péptidos que apresentam propriedades antivirais, antifúngicas e antibacterianas (Dawes et al., 2015).

As mucinas produzidas pelas glândulas salivares *minor* são fundamentais para a manutenção da hemóstase bacteriana (Humphrey & Williamson, 2001; Roblegg et al., 2019). Esta manutenção é conseguida através da modulação seletiva da adesão de microrganismos às superfícies tecidulares, o que permite um controlo da colonização bacteriana e fúngica (Dawes et al., 2015; Humphrey & Williamson, 2001).

As glândulas salivares submandibulares e sublinguais produzem mucinas distintas das glândulas salivares *minor*. Estas mucinas dividem-se em 2 tipos: mucinas de elevado peso molecular, altamente glicosiladas- MG1- e mucinas de baixo peso molecular, de cadeia peptídica glicosilada única- MG2. As primeiras (MG1) aderem-se firmemente às estruturas dentárias, contribuindo para a formação de uma película dentária, altamente protetora face a estímulos acídicos. As segundas (MG2), por sua vez, apresentam uma aderência ao esmalte diminuída, o que faz com que sejam facilmente deslocadas. São responsáveis pela agregação e eliminação de bactérias orais, como é o caso de *Streptococcus Mutans* (Humphrey & Williamson, 2001).

O nível de MG1 é superior em pacientes suscetíveis a cáries dentárias e o nível de MG2 é predominantemente elevados em pacientes com maior resistência cariogénica (Humphrey & Williamson, 2001).

Para além das mucinas, existem outros componentes salivares com propriedades antimicrobianas. Alguns exemplos são as proteínas catiónicas (histatinas, estaterinas, defensinas). As histatinas são responsáveis pela inibição do crescimento de infecções fúngicas oportunistas, como é o caso da *Candida Albicans*; as estaterinas inibem não só a cristalização do fosfato de cálcio proveniente da saliva, como também o crescimento de bactérias anaeróbicas, e finalmente, as defensinas têm propriedades antibacterianas e antivirais (Dawes et al., 2015).

Outras proteínas relevantes são as aglutininas, lactoferrinas, cistatinas e proteínas inibidoras da protease secretora de leucócitos. As lactoferrinas são responsáveis pela aglutinação dos microrganismos. Esta aglutinação facilita a remoção de microrganismos através da deglutição e inibe a aderência dos mesmos às superfícies orais. As lactoferrinas inibem a atividade metabólica de uma grande variedade de microrganismos patogénicos. Por fim, as cistatinas e proteínas inibidoras da protease secretória de leucócitos inibem a capacidade de os organismos metabolizarem proteínas salivares em aminoácidos (Dawes et al., 2015).

Existem ainda lisozimas, peroxidases e imunoglobulinas. As lisozimas estão encarregues de danificar a camada de peptidoglicanos das paredes celulares bacterianas. As peroxidases, através do peróxido de hidrogénio, convertem o tiocianato salivar em hipocianato, um agente antibacteriano com maior potencial oxidativo. Por último, as imunoglobulinas, que impedem a colonização das estruturas orais (Dawes et al., 2015).

### **3.6.3 Capacidade tampão**

A capacidade tampão é uma propriedade da saliva responsável pela proteção da cavidade oral face a processos de desmineralização (processos cariosos e erosivos) (Roblegg et al., 2019; Dawes et al., 2015). O componente salivar com maior capacidade tampão é o ião bicarbonato, seguido de péptidos ricos em histidina, ureia e fosfato (Carpenter, 2013; Roblegg et al., 2019).

Perante exposição a um ácido (endógeno ou exógeno), a estimulação salivar promove um aumento do ião bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). Este tem a capacidade de se difundir na placa e neutralizar os ácidos. Ao reagir com os protões  $\text{H}^+$  vai formar ácido carbónico e posteriormente decompor-se em água e dióxido de carbono, mediante ação da enzima anidrase carbónica. Assim, este ião tem a capacidade de neutralizar os ácidos e manter a hemóstase do pH (Carpenter, 2013; Dawes et al., 2015; Roblegg, 2019).

O equilíbrio do pH é mantido devido à presença de fosfato e cálcio do meio circundante, histatinas, sialinas e outros produtos alcalinos (gerados pela atividade metabólica bacteriana), aminoácidos, péptidos, proteínas e ureia (Llena-Puy, 2006).

Quando o pH crítico de desmineralização é atingido (5.5), inicia-se um processo de dissolução de hidroxiapatite, que liberta fosfato, na tentativa de restaurar o equilíbrio do pH. Perante um pH superior a 6, a saliva encontra-se sobressaturada de fosfato (Llena-Puy, 2006).

Enquanto o ião bicarbonato se difunde na placa, a ureia é metabolizada na placa e liberta amónia que aumenta o pH salivar para valores de 6-7 (Roblegg, 2019).

É ainda importante referir que a capacidade tampão é diretamente proporcional ao fluxo salivar. Este fenómeno protetor está diminuído no fluxo salivar não estimulado e aumenta aquando da mastigação (Roblegg, 2019).

### **3.6.4 Manutenção da integridade dentária**

A saliva é essencial na prevenção das cáries dentárias e na formação da película de esmalte adquirida (PEA) (Carpenter, 2013; Dawes et al., 2015; Llana-Puy, 2006).

#### **3.6.4.1 Prevenção das cáries dentárias**

O papel que a saliva representa na prevenção das cáries dentárias pode ser resumido em quatro aspetos: eliminação e diluição de açúcares e outras substâncias, capacidade tampão, ação antimicrobiana e equilíbrio entre processos de desmineralização e mineralização (Llana-Puy, 2006).

A capacidade tampão e a ação microbiana são aspetos abordados anteriormente.

Aquando da ingestão de hidratos de carbono, o açúcar é diluído na saliva, o que aumenta exponencialmente a concentração de açúcar salivar (esta aumento ocorre muito rapidamente no início e, em seguida, mais lentamente). O aumento da concentração de açúcar salivar estimula as glândulas salivares, que secretam mais saliva, o que resulta num aumento do fluxo salivar. Mesmo após a deglutição alimentar, algum açúcar permanece na boca. Esse açúcar vai ser gradualmente diluído, o que obriga a secreção de pequenas quantidades de saliva (saliva não estimulada), fazendo com que o fluxo salivar retorne aos seus valores normais. Consequentemente, um valor elevado de saliva não estimulada aumenta a velocidade de remoção do açúcar, o que explica o risco aumentado de cáries em pacientes com uma taxa de fluxo salivar não estimulado baixa (Llana-Puy, 2006).

Os componentes iónicos da saliva (cálcio, fosfato e flúor) apresentam um papel primordial na remineralização da estrutura do esmalte dentário alterada (Dawes et al., 2015).

Quando o pH salivar atinge o valor crítico de desmineralização (5.5), a saliva torna-se supersaturada com cálcio em relação à hidroxiapatite, (que é a principal componente

mineral dentária), o que evita a dissolução dentária aquando exposição a fluídos orais, alimentos e dietas particularmente acídicas (Carpenter, 2013; Roblegg et al., 2019).

O flúor não só acelera o processo de remineralização a um pH mais baixo (4.5), como ainda promove a formação de cristais de fluorapatite, que são mais resistentes que os de hidroxiapatite ao pH crítico de dissolução (5.5) (Dawes et al., 2015).

Este processo é regulado por estaterinas e proteínas ricas em prolina (PRPs), responsáveis pela regulação da precipitação espontânea destes iões (Roblegg et al., 2019).

#### 3.6.4.2 Formação de película de esmalte adquirida (PEA)

A película de esmalte adquirida é uma camada fundamentalmente proteica, com a presença de alguns lípidos, que recobre todas as superfícies de esmalte, a dentina subjacente ou o cimento, quando a perda de esmalte leva à sua exposição. A PEA pode conter até 130 tipos distintos de proteínas, sendo que destas 14.4% são oriundas das glândulas salivares, enquanto as restantes têm origem celular (67.8%) e plasmática (17.8%). As proteínas celulares derivam de células epiteliais orais descamadas e as proteínas plasmáticas derivam do fluído gengival crevicular. A sua espessura varia de 0.3-1.1µm, em diferentes localizações na cavidade oral, de acordo com a sua suscetibilidade a forças abrasivas (Dawes et al., 2015).

A PEA é um lubrificante renovável, que se desenvolve segundos após a exposição de uma superfície de esmalte à saliva. Esta tem um papel fundamental na prevenção de lesões não cariosas (abrasão, erosão e abfração). Dado que a PEA recobre todas as superfícies dentárias, a sua composição tem implicações na determinação dos tipos de microrganismos que formam a camada inicial de placa bacteriana (Dawes et al., 2015; Roblegg et al., 2019).

A placa bacteriana caracteriza-se por um biofilme que recobre as estruturas orais. É parcialmente celular, fundamentalmente bacteriana e parcialmente acelular, de origem bacteriana, salivar e alimentar. Surge como um depósito de coloração branca-amarelada, que adere fortemente ao dente e não é desalojada pela mastigação, jatos de ar ou água (ao contrário da matéria alba, composta por restos de camada, células de descamação, leucócitos e bactérias não aderidas). Este biofilme fornece a estrutura ideal para a colonização bacteriana e formação de tártaro dentário (Llena-Puy, 2006).

### 3.6.4.3 Paladar e digestão

As mucinas, para além de serem os principais lubrificantes orais, prestam ainda auxílio na mastigação, processamento alimentar, deglutição e fala (Humphrey & Williamson, 2001; Roblegg et al., 2019).

A saliva é fundamental no humedecimento de alimentos hidrofílicos e hidrófobos, o que permite a formação do bolo alimentar e o seu envolvimento em mucina, o que auxilia, tanto a deglutição, como a *clearence*. É ainda responsável pela estimulação dos recetores gustativos das papilas gustativas, localizadas na língua (Carpenter, 2013; Dawes et al., 2015; Roblegg et al., 2019).

A  $\alpha$ -amílase é a enzima predominante na composição proteica da saliva. Esta enzima é considerada um bom indicador de correta função das glândulas salivares. A maior parte desta enzima (80%) é sintetizada na parótida, sendo a restante parte sintetizada nas glândulas sublinguais e submandibulares (de Almeida et al., 2008).

Esta é responsável pela iniciação do processo digestivo, nomeadamente na divisão do amido em maltose, maltotriose e dextrinas. Porém, a sua atividade é limitada à cavidade oral, uma vez que, em contacto com o suco gástrico, esta enzima é inativada. O paladar é obtido através da interação das substâncias gustativas com recetores gustativos específicos, presentes nos botões gustativos (Dawes et al., 2015; de Almeida et al., 2008).

A hipotonicidade da saliva, caracterizada por baixos níveis de glucose, sódio, cloro e ureia, assim como a sua capacidade promotora de dissolução, permite que os botões gustativos realizem a diferenciação de sabores. A dissolução dos alimentos permite a distribuição dos seus produtos pela cavidade oral, até aos botões gustativos. Além disso, a saliva contém na sua composição gustativa, uma proteína essencial à maturação destes recetores (Dawes et al., 2015; de Almeida et al., 2008).

Os cinco sabores que existem são doce, salgado, amargo, azedo e umami (Dawes et al., 2015). Relativamente à estimulação gustativa, o estímulo cítrico (que acomete um sabor azedo) é aquele que gera maior fluxo salivar (Carpenter, 2013; Roblegg et al., 2019).

A saliva atua ainda a nível do olfato, na medida em que desencadeia a libertação dos odores alimentares (Carpenter, 2013; Roblegg et al., 2019).

#### 3.6.4.4 Cicatrização de feridas

Clinicamente, os tecidos orais apresentam hemorragias menos prolongadas que outros tecidos. Assim, pode atribuir-se à saliva uma função de regeneração tecidual. Estudos experimentais verificaram que a adição de saliva ao sangue resulta numa diminuição do tempo de coagulação, assim como num aumento de contração cicatricial, potenciado pela existência de fatores de crescimento epidérmicos na saliva (de Almeida et al., 2008).

Além dos fatores de crescimento epidérmicos, que promovem a proliferação de células epiteliais, a saliva apresenta outros componentes que atuam na cicatrização de feridas. São estes os fatores tecidulares, que aceleram a hemostase; o fator de crescimento endotelial vascular, que estimula a angiogénese, favorecendo o aporte de oxigénio, nutrientes e células para o local da lesão e a histatina 1, que favorece a migração de células epiteliais e fibroblastos (Dawes, 2015).

#### 3.6.4.5 Outras funções

Para além de todas as funções supracitadas, a saliva pode ainda auxiliar no diagnóstico de doenças orais e sistémicas. As doenças orais que podem ser diagnosticadas através da saliva são as cáries dentárias, doença periodontal, cancro oral e síndrome de Sjögren, enquanto que as doenças sistémicas são a diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, infeções virais, vários tipos de cancro (cancro da mama, cancro do pâncreas, cancro do pulmão e cancro da próstata), e ainda outras situações patológicas como é o caso das úlceras gástricas, gastrites crónicas, doenças hepáticas e insuficiência renal crónica (Zhang et al., 2016) .

A saliva de pacientes com insuficiência renal crónica apresenta níveis elevados de óxido nítrico. Após hemodiálise, a saliva destes pacientes apresenta níveis elevados de imunoglobulina (IgA e IgG) e proteína C reativa. Deste modo, os níveis salivares de IgA, IgG, óxido nítrico e proteína C reativa podem ser relevantes na monitorização da doença renal (Zhang et al., 2016).

## 4 XEROSTOMIA

### 4.1 Definição de Xerostomia

Xerostomia deriva dos termos gregos *xeros* e *stoma*, que significam seco e boca, respetivamente (Bossola, 2019). A definição de xerostomia não é consensual na literatura, sendo muitas vezes confundida com a definição de hipossalialia (Mortazavi et al., 2014; Wilczynska-Borawska et al., 2012).

A xerostomia é a sensação de boca seca, que pode ou não estar acompanhada de uma diminuição do fluxo salivar (Bossola et al., 2013, 2018; Bossola, 2019; Bossola & Tazza, 2012b; Bruzda-Zwiech et al., 2018; Fan et al., 2013; López-Pintor et al., 2017; Mortazavi et al., 2014). Está amplamente descrito na literatura que esta condição afeta a saúde oral dos pacientes e diminui a sua qualidade de vida (Bossola, 2019; Fan et al., 2013; López-Pintor et al., 2017; Mortazavi et al., 2014; I.-C. Yu et al., 2016).

Ao contrário da xerostomia, que é um sintoma subjetivo, a hipossalialia é um sinal, objetivamente caracterizado pela diminuição do fluxo salivar secretado (Agostini et al., 2018; Bots, Brand, Veerman, Valentijn-Benz, et al., 2005; Mortazavi et al., 2014). A hipossalialia caracteriza-se por valores de saliva não estimulada (repouso) abaixo de 0.1mL/min e saliva estimulada abaixo de 0.7mL/min. Esta condição está presente em 12.1% da população geral. Num estudo realizado em 2017, a incidência de hipossalialia em pacientes hemodialisados foi de 53,33% para saliva não estimulada e de 36.66% para saliva estimulada. Nesse mesmo estudo, não foi encontrada nenhuma relação entre os valores da saliva estimulada e não estimulada, com xerostomia. A xerostomia pode então ser acompanhada de hipossalialia, mas esta associação nem sempre está presente (López-Pintor et al., 2017).

Wilczynska-Borawska et al. dividem a xerostomia em 2 tipos: xerostomia *vera* e xerostomia *spura*. A primeira caracteriza-se por uma redução patológica da secreção salivar, que ocorre quando a secreção salivar basal é igual ou inferior a 0,1mL/min, e a secreção salivar estimulada é igual ou inferior a 0,5mL/min. A segunda, por sua vez, ocorre em indivíduos que apresentam uma secreção salivar preservada em que a queixa de secura oral decorre de distúrbios psicológicos do comportamento, como, por exemplo, neuroses (Wilczynska-Borawska et al., 2012).

Outros autores, como Fan et al., consideram que a xerostomia está diretamente relacionada com o fluxo salivar, isto é, que uma diminuição do fluxo salivar causa xerostomia (Fan et al., 2013).

Por outro lado, num estudo realizado em 2017 por López-Pintor et al., concluiu-se que a xerostomia não é dependente da hipossalialia. Os autores verificaram que a hipossalialia não estava presente em todos os casos de xerostomia e apontam ainda os fatores psicológicos como uma possível justificação para essa ausência (López-Pintor et al., 2017).

#### **4.2 Epidemiologia de Xerostomia**

A xerostomia afeta 20% da população em geral e 30% dos indivíduos com mais de 65 anos (Epstein & Beier Jensen, 2015; Wilczynska-Borawska et al., 2012).

Na população idosa europeia, a prevalência de xerostomia varia de 6% a 30% (López-Pintor et al., 2017).

Uma revisão sistemática e meta-análise de 2018 concluiu que a prevalência de xerostomia varia de 0,01% e 45%. Em contrapartida, a prevalência de hipossalialia varia de 0,02% e 40%. Os grupos mais afetados são os constituídos por indivíduos do sexo feminino, assim como o grupo dos idosos (Agostini et al., 2018; Sivaramakrishnan & Sridharan, 2017).

A xerostomia é um problema frequentemente encontrado em pacientes com patologias renais (Bossola & Tazza, 2012) e constitui um dos principais efeitos adversos da diálise (Yu et al., 2016).

Segundo Bossola & Tazza, em 2012, a prevalência de xerostomia em pacientes hemodialisados era de 28,2% a 66,7% (Bossola & Tazza, 2012). Em 2019, esse valor foi atualizado, por Bossola, para 28% a 67% (Bossola, 2019). Para López-Pintor et al., a prevalência variava de 32% a 81%, em 2020 (López-Pintor et al., 2020) .

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Kumar et al. (2021) analisou 4 estudos que avaliavam a prevalência de xerostomia em pacientes hemodialisados, que variava de 36.2% a 74.20% e concluiu que a prevalência da mesma, neste grupo é de 52,3% (Nanditha Kumar et al., 2021).

### 4.3 Etiologia de Xerostomia

A etiologia da xerostomia é multifatorial (Nanditha Kumar et al., 2021; López-Pintor et al., 2017). Doenças sistêmicas, condições psicológicas, uso de estupefacientes, medicamentos com efeito anticolinérgico, ingestão de álcool, radioterapia da cabeça e pescoço, stress e ansiedade são fatores de risco (López-Pintor et al., 2020; Mortazavi et al., 2014; Wilczynska-Borawska et al., 2012).

Nos pacientes com Insuficiência Renal Crônica são ainda fatores a salientar a idade avançada, doenças sistêmicas, medicação, respiração oral, apneia do sono, atrofia e fibrose do parênquima salivar, diminuição do fluxo salivar, alterações na composição salivar, restrição da ingestão de fluídos, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (Bossola & Tazza, 2012; López-Pintor, 2017; Nanditha Kumar et al., 2021).

Na população em geral, verifica-se um aumento da disfunção das glândulas salivares com o aumento da idade, assim como um aumento de xerostomia, que pode resultar, tanto do aumento da idade como da severidade da disfunção glandular. Em pacientes hemodialisados existe uma relação inversamente proporcional entre a idade e o fluxo salivar (Bossola & Tazza, 2012a; Hopcraft & Tan, 2010; Postorino et al., 2003; Roumelioti et al., 2011).

As várias doenças relacionadas com a xerostomia podem ser divididas em: doenças endócrinas, infecções virais, infecções bacterianas, doenças granulomatosas, doenças autoimunes, doenças metabólicas e outras (Mortazavi et al., 2014).

Na Tabela 6 estão representados exemplos de cada uma destas patologias.

Tabela 6 - Patologias relacionadas com xerostomia (Mortazavi et al., 2014).

<b>Doenças sistémicas</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>
	<b>Doenças da Tireoide</b>
<b>Infeções virais</b>	<b>Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)</b>
	<b>Vírus da Hepatite C</b>
	<b>Vírus Epstein-Barr</b>
	<b>Citomegalovírus</b>
	<b>Vírus humano t-linfotrópico tipo 1</b>
<b>Infeções bacterianas</b>	<b>Actinomicose</b>
<b>Doenças autoimunes</b>	<b>Síndrome de Sjögren</b>
	<b>Artrite reumatoide</b>
	<b>Lúpus sistémico eritematoso</b>
	<b>Cirrose biliar primária</b>
	<b>Esclerodermia</b>
<b>Doenças granulomatosas</b>	<b>Sarcoidose</b>
	<b>Tuberculose</b>
<b>Doenças metabólicas</b>	<b>Hemocromatose</b>
	<b>Amiloidose</b>
<b>Outras</b>	<b>Insuficiência Renal Crónica Terminal</b>
	<b>Displasia ectodérmica</b>
	<b>Doença do enxerto vs hospedeiro</b>
	<b>Transplante hematopoiético de células estaminais</b>
	<b>Doença de Parkinson</b>

#### 4.4 Medicções Associadas a Xerostomia

Como referido anteriormente, a medicação é um fator de risco para a xerostomia, sendo esta a principal reação adversa dos medicamentos orais (Bossola, 2019; Scully, 2003). Existem mais de 5 centenas de medicamentos que apresentam xerostomia como efeito adverso (Wilczynska-Borawska et al., 2012) e são várias as medicações comumente administradas a pacientes hemodialisados que causam ou agravam a xerostomia (Nanditha Kumar et al., 2021). Os principais fármacos com potencial xerostomizante são antidepressivos, benzodiazepinas, antipsicóticos, hipnóticos, opióides, anti-histamínicos, anti-hipertensores, broncodilatadores, inibidores da bomba de protões, descongestionantes (efedrina), aspirina e medicamentos utilizados para o tratamento da enxaqueca (rizatriptano) ((Bossola & Tazza, 2012a; Millsop et al., 2017; Wilczynska-Borawska et al., 2012).

A Tabela 7 apresenta grupos farmacológicos com potencial xerostomizante.

Tabela 7 - Medicação com potencial xerostomizante. Tabela adaptada de Bossola &amp; Tazza, 2012.

<b>Antidepressivos</b>	<b>Agentes tricíclicos</b>
	<b>Agonistas da serotonina</b>
	<b>Inibidores da recaptação de norepinefrina</b>
	<b>Inibidores da recaptação de serotonina</b>
<b>Antipsicóticos</b>	<b>Promazina</b>
	<b>Triflupromazina</b>
	<b>Mesoridazina</b>
	<b>Clozapina</b>
	<b>Olanzapina</b>
<b>Anti-histamínicos</b>	<b>Azatadina</b>
	<b>Bronfeniramina</b>
	<b>Clorfeniramina</b>
	<b>Dexclorfeniramina</b>
	<b>Hidroxizina</b>
	<b>Fenindamina</b>
<b>Anti-hipertensores</b>	<b>Clonidina</b>
	<b>Metildopa</b>
	<b>β-bloqueadores</b>
	<b>Inibidores da enzima conversora da angiotensina</b>
<b>Agentes para o tratamento das enxaquecas</b>	<b>Rizatriptano</b>
<b>Aspirina</b>	<b>(uso diário)</b>
<b>Benzodiazepinas Hipnóticos Opióides</b>	<b>Clonazepam</b>
	<b>Lorazepam</b>
	<b>Tramadol</b>
	<b>Morfina</b>
<b>Descongestionantes nasais</b>	<b>Efedrina</b>
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>	<b>Omeprazol</b>

A polimedicação é definida como o uso igual ou superior a 4-5 medicamentos em simultâneo. Esta condição aumenta o risco de xerostomia (Nanditha Kumar et al., 2021). A maioria dos fármacos com potencial xerostomizante exerce o seu efeito através de atividade anticolinérgica no recetor muscarínico da acetilcolina M3 ou através de mecanismos de ação central nos centros cerebrais, que reduzem a secreção de fluidos (Scully, 2003).

As benzodiazepinas diminuem o fluxo salivar através dos recetores de benzodiazepinas das glândulas salivares e através de ação indireta nas glândulas salivares, pelos recetores centrais de benzodiazepina (López-Pintor et al., 2017).

Os diuréticos causam uma diminuição geral do volume do fluído intra e extracelular e conseqüentemente, diminuem a taxa de fluxo salivar (López-Pintor et al., 2017).

A terapia anti-hipertensiva pode resultar em disfunções glandulares, através de várias formas. Os anti-hipertensores que atuam nos recetores alfa-2-adrenérgicos ativam o recetor alfa-2 adrenérgico localizado na parte lateral do hipotálamo, e essa ativação tem efeitos anti salivatórios, o que faz com que estes fármacos causem xerostomia frequentemente (López-Pintor et al., 2017).

Os bloqueadores dos canais de cálcio inibem os canais dependentes de voltagem, o que resulta na diminuição da concentração de cálcio. Estes fármacos diminuem a acetilcolina induzida pelo cálcio, que, por sua vez inibe a salivação (López-Pintor et al., 2017).

A existência de uma relação entre xerostomia e pacientes hemodialisados hipertensivos é consensual na literatura. Porém, a causa da xerostomia nestes casos não é clara. É difícil concluir se a xerostomia está associada à hipertensão ou se está associada ao tratamento da mesma, através de anti-hipertensores (López-Pintor et al., 2017).

Fatores como respiração oral, apneia do sono e diabetes *mellitus* também causam ou potenciam xerostomia. A respiração oral, presente nos pacientes que sofrem de apneia do sono, é responsável pelo aumento da evaporação de água presente na boca, contribuindo assim para a xerostomia. A diabetes *mellitus*, por sua vez, também contribui para esta condição, uma vez que pacientes com pior controlo glicémico apresentam sintomas (boca seca, alterações do paladar e dores na mucosa) mais severos, comparativamente a pacientes com um controlo glicémico adequado. A diabetes *mellitus*, assim como as perturbações no controlo glicémico, podem causar danos no parênquima glandular e propiciar alterações na microcirculação das glândulas salivares, como por exemplo, desidratação (Bossola & Tazza, 2012; Chuang et al., 2005; López-Pintor et al., 2017).

#### **4.5 Diagnóstico de Xerostomia**

Aquando do diagnóstico de xerostomia, o Médico Dentista deve fazer um diagnóstico diferencial entre xerostomia e hipossalialia. A etiologia subjacente à xerostomia pode ser dividida em 2 categorias: doenças sistémicas e fatores locais (Millsop et al., 2017).

Deste modo, o diagnóstico deve ser o mais minucioso possível. Para tal, deve englobar a história clínica (doenças locais ou sistémicas, traumas e medicação), questões

sintomáticas (“Sente a boca seca quando ingere alimentos?”, “Tem dificuldades a ingerir alimentos?”, “Precisa de beber água para engolir alimentos secos?”), exame físico (presença de lábios fissurados, exame extra-oral das glândulas salivares *major* e dos nódulos linfáticos e exame intraoral dos tecidos moles, peças dentárias e periodonto). De seguida devem ser realizados testes salivares para aferir a secreção salivar (saliva estimulada e não estimulada). Podem ainda ser pedidas análises serológicas (hemograma, imunoglobulinas, velocidade de sedimentação e marcadores autoimunes) e exames complementares de diagnóstico, como a sialografia, cintigrafia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia) (Napeñas et al., 2009).

O diagnóstico das disfunções glandulares deve ser feito através de métodos objetivos e métodos subjetivos. Os métodos objetivos reúnem testes salivares (sialometria e teste de Schirmer), testes da superfície mucosal (biópsias, teste de Ferning e mucos®), análises funcionais (cintigrafia e teste de Wafer), qualitativas (teste de composição salivar e teste de proteínas totais) e morfológicas (sialografia, ultrassonografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada). Por sua vez, os métodos subjetivos envolvem questionários como o *Xerostomy Inventory* (XI), *Summated Xerostomy Inventory* (XI-PL) (Saleh et al., 2015; Thomson et al., 2011).

#### 4.5.1 *Xerostomy Inventory* (XI)

O *Xerostomy Inventory* é um questionário fidedigno elaborado por Thomson em 1999 que avalia a presença e severidade de xerostomia. É composto por 11 questões que englobam os aspetos comportamentais e experienciais desta condição. Os pacientes devem responder a cada questão tendo em consideração as 4 semanas precedentes ao questionário. A cada uma das questões é atribuída uma resposta numérica de 1 a 5. As respostas são validadas numa escala de Likert, onde a pontuação de 1 corresponde a “nunca” e a pontuação de 5 corresponde a “frequentemente”. No final, somam-se todas as pontuações e o valor total varia de 11 (“sem boca seca”) a 55 (“boca extremamente seca”) (Bossola, 2019; Bossola & Tazza, 2012a; Fan et al., 2013; Thomson et al., 2011).

O questionário é composto pelas seguintes questões: “Eu bebo líquidos para engolir melhor a comida”; “Sinto a boca seca durante as refeições”; “Levanto-me a meio da noite para beber”; “Sinto a boca seca”; “Tenho dificuldades a comer alimentos secos”; “Chupo rebuçados ou *chupachups* para aliviar a boca seca”; “Tenho dificuldades a engolir

certos alimentos”; “Sinto a pele da cara seca”; “Sinto os olhos secos”; “Sinto os lábios secos”; “Sinto o interior do nariz seco” (Thomson et al., 2011).

#### **4.5.2 Summated Xerostomy Inventory (SXI-PL)**

O *Summated Xerostomy Inventory* é uma versão resumida do *Xerostomy Inventory*, desenvolvida em 2011 pelo mesmo autor. Na versão original, as 11 questões não eram todas direcionadas à cavidade oral, pelo que não avaliavam necessariamente a boca seca. Assim, a nova versão inclui apenas 5 questões, todas elas direcionadas à cavidade oral. Cada questão pode ter 3 respostas, também validadas numa escala Likert, que variam consoante a frequência dos sintomas (1=nunca; 2=ocasionalmente e 3=frequentemente). As questões incluídas nesta versão resumida são: “Sinto a boca seca durante as refeições”; “Sinto a boca seca”; “Tenho dificuldades a comer alimentos secos”; “Tenho dificuldades a engolir certos alimentos” e “Sinto os lábios secos” (Thomson et al., 2011).

#### **4.5.3 Pergunta Única**

O método da pergunta única pode ser utilizado para confirmar a validade do *Xerostomy Inventory*. Este método consiste numa pergunta “Com que frequência sente a boca seca?”. À semelhança do Inventário da Xerostomia, as respostas a esta pergunta são validadas numa escala Likert, de 1 a 4 (1=nunca; 2= quase nunca; 3=às vezes; 4= muitas vezes) (Bossola, 2019).

#### **4.6 Sialometria**

A sialometria é um método objetivo de diagnóstico de disfunção glandular, utilizado no diagnóstico diferencial entre xerostomia e hipossalialia. Este exame, que avalia a taxa de fluxo salivar, consiste na recolha de saliva total excretada ou na recolha de saliva excretada por cada glândula salivar, individualmente. Esta recolha pode ser feita mediante a aplicação de um estímulo (fluxo salivar estimulado) ou em repouso (fluxo salivar não estimulado) (Saleh et al., 2015).

A saliva total excretada é a amostra mais comumente utilizada, sendo também a mais fácil de obter. Esta corresponde a uma secreção complexa multiglandular composta por tecido gengival, células epiteliais descamadas, microrganismos, produtos do metabolismo bacteriano, restos alimentares, muco proveniente na cavidade nasal e leucócitos (Falcão et al., 2013).

A taxa de fluxo salivar não estimulado reflete a função das glândulas salivares *minor*, por serem estas as principais responsáveis pela secreção salivar basal, e a taxa de fluxo saliva estimulado reflete a função das glândulas salivares *major*. Se o estímulo aplicado for mecânico, a principal glândula estimulada é a parótida. Caso o estímulo seja gustativo, são estimuladas as 3 glândulas salivares *major* (parótida, sublingual e submandibular) (Falcão et al., 2013).

Existem 4 métodos possíveis para a recolha da saliva em repouso: a drenagem passiva, onde a saliva escorre passivamente da boca para o recipiente; a drenagem ativa, onde o paciente espera que a saliva se acumule na boca e seguidamente descarta a saliva para o recipiente; a sucção, onde a saliva que se forma no pavimento da boca é aspirada e colocada no recipiente e a absorção, onde a saliva é colhida através de uma bola de algodão, gaze esterilizada ou zaragatoa, sendo no final pesada (Falcão et al., 2013).

Existem 3 estímulos distintos que podem ser utilizados para a obtenção do fluxo salivar estimulado: estímulos mecânicos, através da mastigação de agentes neutros como pastilhas de parafina, silicone, pastilhas sem sabor; estímulos gustativos, através da aplicação de ácido cítrico nos bordos laterais da língua e absorção, através da mastigação da zaragatoa previamente pesada. Nos 2 primeiros métodos a saliva é recolhida e depositada num recipiente, enquanto no último método a zaragatoa é recolhida e pesada (Falcão et al., 2013).

O paciente deve ser instruído a não comer, beber, fumar ou realizar higienização oral nas 2 horas precedentes à recolha da saliva. A recolha deve ser feita durante 5 minutos, independentemente da aplicação de um estímulo ou não (Falcão et al., 2013).

#### **4.7 Exames Complementares de Diagnóstico**

Os exames complementares de diagnóstico permitem a identificação de alterações anatómicas, assim como a evolução da função glandular (Saleh et al., 2015).

A cintigrafia fornece informação sobre o parênquima e a excreção salivar das glândulas salivares *major*, após a injeção intravenosa de partecenato. Esta é uma técnica de fácil execução, reprodutível e bem tolerada pelos pacientes (Saleh et al., 2015).

A ressonância magnética fornece imagens com alto contraste dos tecidos moles. Na sialografia através de ressonância magnética, é a própria saliva que atua como contraste para obtenção das imagens. As desvantagens desta técnica são o elevado custo,

a fraca disponibilidade e o elevado tempo de execução. Assim, a tomografia computadorizada torna-se mais vantajosa, visto ser um método mais acessível. Este é o método de eleição para o diagnóstico de lesões inflamatórias das glândulas salivares, visto permitir a distinção de lesões malignas e benignas, mediante a injeção de radiação ionizante que atua como contraste, sendo essa a sua principal desvantagem. A ultrassonografia é uma alternativa a esta técnica. Para além de ser menos dispendiosa, também permite a diferenciação de lesões intra e extra glandulares, assim como o diagnóstico diferencial de quistos, cálculos e dilatações dos ductos salivares. Esta técnica é ainda útil no auxílio de drenagens e na realização de biópsias (Saleh et al., 2015).

#### **4.8 Manifestações clínicas de Xerostomia**

Nos pacientes hemodialisados, onde o fluxo salivar está frequentemente diminuído e a xerostomia está frequentemente presente, esta condição resulta em dificuldades fonéticas, mastigatórias e deglutivas, halitose e disgeusia, falta de apetite, risco acrescido de infeções bacterianas e fúngicas, como, por exemplo, *Candida Albicans*, risco acrescido de cáries dentárias, doença periodontal, lesões na mucosa, dificuldades na utilização de próteses dentárias, aumento da ingestão de líquidos, que resulta num aumento de peso interdialítico (Bossola & Tazza, 2012a; López-Pintor et al., 2020; Nanditha Kumar et al., 2021; Pham & Le, 2019; J. Yu et al., 2016). Num estudo realizado em 2017, Honarmand et al., verificaram que as manifestações orais mais prevalentes em pacientes hemodialisados eram tártaro, xerostomia e halitose, sendo que a hemorragia dentária foi a manifestação oral menos prevalente (Honarmand et al., 2017). Todas estas manifestações podem ter um impacto negativo na qualidade de vida, afetando as suas atividades quotidianas e condicionar o sucesso da hemodiálise (Bossola & Tazza, 2012; Fan et al., 2013; López-Pintor et al., 2020; Mortazavi et al., 2014; Pham & Le, 2019; Yu et al., 2016).

Outras manifestações orais da xerostomia são lábios atróficos e fissurados, glossite, cáries cervicais progressivas e mucosa oral seca e esbranquiçada (Mortazavi et al., 2014).

Hopcraft & Tan referem ainda lábios secos, queilite angular, infeções concomitantes de *Candida Albicans* e *Staphylococcus Aureus*, mucosa atrofiada, ruborizada e desidratada, lesões com processo de cicatrização demorado, ulcerações, língua fissurada, atrofia das papilas linguais, forte aderência da língua ao palato ou ao

pavimento da cavidade oral, deposição de restos alimentares, presença de camadas finas de tártaro, cáries e candidíase oral (Hopcraft & Tan, 2010). Porém, Wilczynska-Borawksa et al., consideram que pode existir uma progressão da xerostomia sem alterações orais perceptíveis (Wilczynska-Borawksa et al. 2012).

#### **4.9 Relação da xerostomia com doenças cardiovasculares e aumento da morbidade e mortalidade**

O aumento da ingestão de líquidos consequente da xerostomia, excede muitas vezes a ingestão de líquidos de um indivíduo saudável. Assim, a xerostomia é responsável pelo aumento de peso interdialítico que terá que ser removido durante a sessão de hemodiálise. A depleção rápida de fluidos corporais que ocorre nas sessões de hemodiálise pode ter consequências na hemodinâmica corporal, o que resulta em instabilidades na circulação, que podem levar, entre outros, a episódios de hipotensão intradialítica severa e isquemia cardíaca e cerebral (enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico). Assim, esta sobrecarga do sistema circulatório, juntamente com os danos isquêmicos causados pela hemodiálise, leva a uma deterioração da função cardíaca, podendo culminar na sua falência e morte do indivíduo (Wilczynska-Borawska et al., 2012).

A presença de um pH alcalino, juntamente com uma possível diminuição da secreção salivar dificultam a remoção de resíduos alimentares, aceleram a desmineralização dos tecidos dentários duros, promovendo inflamação da polpa e de tecidos periapicais e levam a uma rápida deposição e mineralização de tártaro. Os depósitos de tártaro são um reservatório de flora bacteriana (*Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Prevotella sp.*, *Porphyromonas Gengivalis*, *Bacteroides Forsythus*, *Campylobacter sp.*, entre outros). Estes depósitos supra e infra gengivais são focos inflamatórios, a partir dos quais se podem desenvolver inúmeras infecções sistêmicas (Wilczynska-Borawska et al., 2012).

A relação da xerostomia com o aumento da morbidade e mortalidade em pacientes hemodialisados está esquematizada na Figura 3.

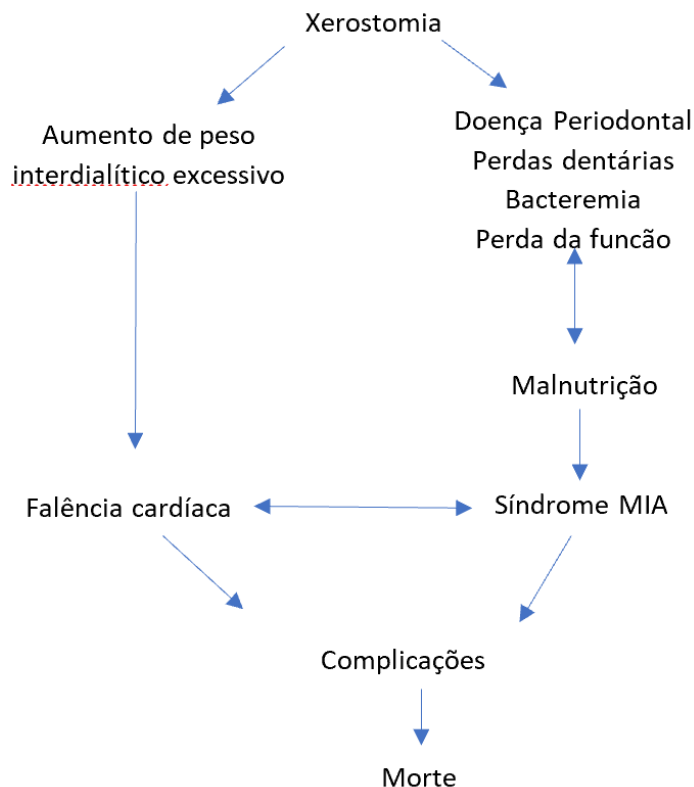


Figura 3 - Xerostomia como causa provável de morbidade e mortalidade em paciente hemodialisados. Esquema adaptado de Wilczynska-Borawska et al., 2012.

#### 4.10 Tratamento da Xerostomia em pacientes hemodialisados

O tratamento da xerostomia deve incidir principalmente na alteração dos seus fatores causais e na prevenção de qualquer agravamento das suas consequências na saúde oral (Han et al., 2015).

Para um tratamento eficaz, é fulcral determinar se existe ou não um dano irreversível das glândulas salivares. Essa determinação pode ser feita através do exame clínico da cavidade oral, sialografia, sialometria, sialocintilografia e histopatologia da mucosa do lábio inferior e das glândulas salivares submucosas *minor* (Wilczynska-Borawska et al., 2012).

Caso exista um dano irreversível das glândulas salivares, a administração de sialagogos sistêmicos é ineficaz e não está indicada (Wilczynska-Borawska et al., 2012). Nestes casos, o tratamento é sintomático (aplicação de substitutos salivares e lubrificantes e evitar alimentos potencialmente irritantes). Na ausência de danos irreversíveis das glândulas salivares, o tratamento adequado engloba o tratamento sintomático, ajuste medicamentoso, tratamento das anormalidades das glândulas salivares e estimulação da

secreção salivar, através da estimulação local ou sistêmica das glândulas salivares (Närhi et al., 1999).

A xerostomia induzida por fármacos é frequentemente reversível, através de ajustes medicamentosos. A substituição de fármacos com elevado potencial xerostomizante, a diminuição do número de medicamentos administrados e a alteração das suas dosagens podem fazer com que o fluxo salivar volte a atingir valores normais e, conseqüentemente, atenuar a xerostomia (Han et al., 2015).

Outro método de controlo dos efeitos nefastos da xerostomia passa pelas alterações dietéticas. Os pacientes devem evitar fumar, ingerir bebidas alcoólicas ou cafeinadas (café, chá e refrigerantes). A manutenção de uma dieta pobre em sal também poderá ser eficaz na redução da sede. Além disso, alimentos salgados ou picantes devem ser evitados, dado o risco de dor aquando da ingestão dos mesmos. (Bossola 2019; Bossola & Tazza, 2012).

Na prática clínica diária, as concentrações de sódio utilizadas na solução de hemodiálise podem ser fixas (altas ou baixas) ou variáveis (individualizadas). Concentrações sódicas elevadas apresentam benefícios hemodinâmicos e previnem episódios hipotensivos. Apesar disso, as mesmas concentrações reduzem a eliminação de sódio, e, conseqüentemente, aumentam a sede. Os estudos que avaliam as alterações na concentração de sódio da solução de hemodiálise como uma estratégia de redução da sede em pacientes hemodialisados apresentam resultados controversos e preliminares, não existindo evidência científica de que a recomendação da utilização de concentrações baixas de sódio resultará numa redução da sede e conseqüente redução do aumento de peso interdialítico (Bossola 2019).

A prevenção das doenças orais está indicada (adoção de medidas individuais, aplicação de fluoretos, monitorização periódica profissional e aplicação frequente de medidas preventivas), independentemente da presença ou ausência de danos irreversíveis nas glândulas salivares (Närhi et al., 1999).

Em pacientes com hipossalialia, as funções da saliva podem ser mantidas caso exista uma estimulação salivar adequada. Quando essa é insuficiente, a terapêutica de eleição deve ser aquela que tenha a capacidade de lubrificar e hidratar os tecidos, providenciar mineralização do esmalte e o *washout/clearence* salivar. Para tal, são frequentemente utilizados estimulantes tópicos, a longo prazo (Epstein & Beier Jensen, 2015).

As características desejáveis num produto tópico são: alívio rápido dos sintomas, estimulação salivar, efeito sustentado pela duração, sistemas de aplicação tópica continuada, acessível (financeira e socialmente), assepsia (sem risco infeccioso), ausência de efeitos adversos sistémicos, conveniência (armazenamento, portabilidade), textura e sabores agradáveis, antialérgicos, sem álcool e com ph não ácido (Epstein & Beier Jensen, 2015).

Em 2012, Bossola & Tazza, afirmaram que não havia nenhum tratamento eficaz para a xerostomia, em pacientes hemodialisados (Bossola & Tazza, 2012).

Os tratamentos que têm sido testados para o controlo da xerostomia atuam na estimulação das glândulas salivares e apresentam resultados controversos ou inconclusivos (Bossola et al., 2019).

Esta estimulação pode ser de origem mecânica (através do uso de pastilhas de mascar, uso de elixires orais, sessões de acupuntura e estimulação nervosa elétrica transcutânea) ou farmacológica (através da prescrição de sialagogos sistémicos como a pilocarpina e a cevimelina, assim como de bloqueadores dos recetores de Angiotensina II e inibidores da enzima conversora da Angiotensina II) (Bossola, 2019; Bots, Brand, Veerman, Korevaar, et al., 2005; Garcia et al., 2019; L. Y. Yang et al., 2019).

Existem ainda tratamentos que passam pela aplicação de sialagogos tópicos, saliva artificial, estimulação gustativa, restauração da função salivar e intervenção psicológica (Bellomo et al., 2015; Epstein & Beier Jensen, 2015; López-Pintor et al., 2020; Nanditha Kumar et al., 2021; J. Yu et al., 2016).

Níveis ligeiros ou moderados de xerostomia podem ser aliviados através da estimulação mecânica e gustativa das glândulas salivares, através de pastilhas de mascar. Nos casos mais severos de xerostomia, estão indicadas as terapêuticas paliativas com recurso a saliva artificial ou terapêuticas com estimulação parassimpática, como é o caso da pilocarpina (Bots et al., 2005).

#### 4.10.1.1 Estimulação das Glândulas Salivares

##### 4.10.1.1.1 Estimulantes Salivares Tópicos

Pacientes com xerostomia devem evitar agentes que contenham substâncias cariogénicas (açúcar) ou potencialmente danificadoras para os tecidos orais (ácidos/álcool) (Han et al., 2015).

## **Pastilhas de mascar**

Como referido anteriormente, o fluxo salivar pode ser induzido através de sabores, aromas e da própria mastigação. A estimulação mecânica através de pastilhas de mascar combina todos estes estímulos e é uma das técnicas mais utilizadas no tratamento da xerostomia. Esta estimula as glândulas salivares, o que resulta num aumento da secreção de saliva, aumento do pH salivar e ainda tem um efeito anticariogénico (Garcia et al., 2019; Duruk & Eser, 2016; Jagodzinksa et al., 2011). As pastilhas de mascar adocicadas com substitutos do açúcar como o xilitol ou sorbitol são preferíveis, devido ao seu potencial anticariogénico (Millsop et al., 2017; Han et al., 2015).

As pastilhas de mascar são um método socialmente aceite, por serem discretas. Porém, podem estar contraindicadas em pacientes idosos, devido à possível utilização de próteses dentárias e presença de artroses na articulação temporomandibular. Nestes casos, está indicado o uso de rebuçados de xilitol, que se dissolvem na língua, e oferecem maior conforto aos pacientes (Han et al., 2015).

Os estudos que avaliam o sucesso das pastilhas de mascar em pacientes hemodialisados têm resultados inconclusivos ou contraditórios (Bossola & Tazza, 2012).

Bots et al. (2005) concluíram que este método é eficaz, tanto no alívio da xerostomia, como na redução da sede, em pacientes hemodialisados. No final deste estudo, que comparava o uso de pastilhas de mascar com o uso de saliva artificial, 60% dos pacientes afirmaram preferir o uso de uma pastilha sem açúcar, sendo que apenas 15% preferiram a saliva artificial. Os pacientes reportam que o uso de pastilhas era mais simples, mais eficaz e com um sabor mais agradável que o uso de saliva artificial (Bots et al., 2005).

O estudo de Fan et al. (2013) comparou as pastilhas de mascar com o uso de palhinha, para o controlo da sede em pacientes hemodialisados. O estudo concluiu que as pastilhas de mascar foram eficazes na redução de xerostomia, diminuindo a sede reportada pelos pacientes. Este estudo concluiu ainda que o uso de palhinhas diminuiu a percepção de sede em pacientes com restrições à ingestão de líquidos, mas não tem efeito ao nível da xerostomia (Fan et al., 2013).

Uma revisão da literatura realizada em 2018 analisou 12 estudos que avaliavam o efeito das pastilhas de mascar no controlo da sede. Desses estudos, 5 verificaram um

aumento do fluxo salivar, 7 verificaram uma diminuição da xerostomia e 4 verificaram uma redução da sede relatada pelos (Garcia et al., 2019).

Por outro lado, há estudos que concluem que as pastilhas não são eficazes. Um estudo prospetivo realizado em 2011, por Jagodzinska et al., avaliou o uso regular de pastilhas de mascar por um período de 3 meses, em pacientes hemodialisados. O estudo concluiu que as pastilhas de mascar não são eficazes no alívio da xerostomia, não reduzem a sede, nem diminuem a hidratação excessiva em pacientes hemodialisados, sendo ineficazes no controlo do peso interdialítico. Apesar disso, os autores verificaram que os pacientes preferiam este método de controlo de xerostomia, em vez da ingestão de líquidos, o que a estimulação mecânica das glândulas salivares através de pastilhas de mascar num método bem aceite e reconhecido por parte dos pacientes. Os autores salientam que a auto-perceção da xerostomia é altamente subjetiva, o que explica a controvérsia dos resultados, causada pela preferência dos pacientes pelas pastilhas de mascar (Jagodzińska et al., 2011).

Noutro estudo realizado por Duruk & Eser (2016), foi avaliada a eficácia deste método na estimulação do fluxo salivar, alteração do pH e nos sintomas de boca seca, através do uso de pastilhas de mascar, por 15 minutos, durante as sessões de hemodiálise. O estudo concluiu que este método não é eficaz no aumento da secreção salivar, nem no controlo dos sintomas de boca seca. Relativamente ao pH, o estudo concluiu que o mesmo é ligeiramente mais alcalino no dia em que os pacientes mastigam a pastilha, comparativamente com os dias em que não se realiza este método. Porém, apesar de não aumentar a secreção salivar, nem diminuir os sintomas de boca seca, a maioria dos pacientes reportou uma opinião positiva sobre as pastilhas, principalmente pelo seu efeito refrescante na cavidade oral (Duruk & Eser, 2016).

### **Elixires Oraís**

Um estudo realizado em 2016 por Yu et al., avaliou os efeitos de 2 tipos de elixires orais na xerostomia e na taxa de fluxo salivar não estimulado, em pacientes hemodialisados. Este estudo, duplamente cego, dividiu e analisou 3 grupos de pacientes: um grupo ao qual foi atribuído um elixir constituído apenas por água; um grupo a que foi atribuído elixir de alcaçuz e um grupo controlo (sem qualquer elixir). O estudo concluiu que ambos os elixires aumentaram o fluxo salivar secretado. Porém, o elixir de alcaçuz foi o único eficiente na redução da xerostomia (Yu et al., 2016).

López-Pintor et al. (2020) avaliaram o impacto e a eficácia de sialagogos tópicos no tratamento da xerostomia, em pacientes hemodialisados, assim como o seu efeito no aumento de peso interdialítico. Neste estudo, 25 pacientes hemodialisados foram instruídos a utilizar 3 produtos tópicos (elixir, pasta de dentes e gel) da marca *Xeros Dentaïd*®, durante 4 semanas. O estudo concluiu que a terapêutica com agentes tópicos aliviou significativamente os sintomas de xerostomia e diminuiu o aumento de peso interdialítico, o que resulta num aumento da qualidade de vida dos pacientes (López-Pintor et al., 2020).

### **Acupuntura**

A terapêutica com acupuntura é eficaz na redução de xerostomia induzida pela radioterapia da cabeça e pescoço (Johnstone et al., 2001; Li et al., 2016; Meng et al., 2012)

Yang et al. (2010) realizaram um estudo que avaliava a eficácia da acupuntura no alívio da sede, em pacientes hemodialisados, no qual concluíram que a acupuntura poderá ser eficaz na redução da sede e no aumento da secreção salivar (Li Yu Yang et al., 2010).

O estudo incluiu 28 pacientes que receberam acupuntura placebo 3 vezes por semana, durante 4 semanas, seguida de verdadeira acupuntura, durante o mesmo período de tempo e com a mesma frequência. O tratamento foi feito através de 2 pontos de acupuntura: um localizado na linha média anterior do pescoço, e o outro localizado posteriormente aos lóbulos auriculares. No início do tratamento com acupuntura “verdadeira”, a taxa de secreção salivar aumentou em  $0.09 \pm 0.08$  mL/min e, após a conclusão do tratamento, aumentou em  $0.12 \pm 0.08$  mL/min. O tratamento foi igualmente eficaz na redução da sede, visto que a intensidade da sede passou de  $4.21 \pm 2.66$ , no início do tratamento, para  $2.43 \pm 2.32$  ( $p=0.009$ ), após a conclusão do tratamento (Yang et al., 2010).

Outro estudo realizado em 2017 também provou a eficácia da terapêutica com acupuntura auricular (TAA). Yang et al. (2017) realizaram um estudo que incluiu 26 pacientes hemodialisados, que foram submetidos a TAA, durante 4 semanas. No final do tratamento, os valores do *Summated Xerostomy Inventory* diminuíram, passando de  $10.08 \pm 2.26$  (no início do tratamento), para  $9.04 \pm 2.14$  ( $p<0.05$ ) (G. Yang et al., 2017).

## **Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea (TENS)**

A estimulação nervosa elétrica transcutânea corresponde ao uso, com fins terapêuticos, de um dispositivo específico, responsável pela criação de uma corrente elétrica, administrada através da superfície da pele, através de elétrodos. O impulso elétrico criado é ajustável na frequência, intensidade e pulso e a dosagem do tratamento é determinada pela frequência, intensidade, duração (min) e longevidade do tratamento (dias/semanas). (Hargitai et al., 2005; Sivaramakrishnan & Sridharan, 2017; L. Y. Yang et al., 2019).

Este método tem sido utilizado em Medicina Dentária para o tratamento de disfunções temporomandibulares, dor orofacial e no aumento da secreção salivar. A principal vantagem quando comparado com sialagogos sistémicos, como a pilocarpina e a cevimelina, é a ausência dos efeitos adversos reportados por estes (Iovoli et al., 2020).

A inervação sensitiva da parótida é feita pelo auriculotemporal. A TENS, através da estimulação deste nervo, vai também estimular a parótida. Este método é eficaz no aumento de secreção salivar, tanto em adultos saudáveis, como em pacientes com xerostomia induzida pela radioterapia da cabeça e pescoço (Bossola, 2019).

O único estudo que avalia o efeito de TENS no aumento da secreção salivar em pacientes hemodialisados foi realizado em 2019, por Yang & Chen.

O estudo incluiu 80 pacientes que foram aleatoriamente divididos em 2 grupos: um grupo controlo, que recebeu uma dose placebo de TENS (50 $\mu$ ; 2Hz) e um grupo de tratamento (250 $\mu$ ; 50Hz). A TENS foi aplicada nos pontos de acupuntura ST6 (localizado no ponto mais alto do masséter, quando este está contraído) (Alex Barbosa Nunes, 2014) e TE17 (localizado posteriormente aos lóbulos auriculares). O tratamento foi realizado 3 vezes por semana, durante 3 semanas (Yang et al., 2019)

O aumento de fluxo salivar verificou-se apenas durante o tratamento e uma semana após o seu término. Nesse mesmo período de tempo, os pacientes referiram um alívio na sensação de sede. O estudo concluiu que são necessários mais estudos que consigam comprovar a eficácia deste tratamento a longo prazo, em alternativa às terapêuticas farmacológicas (Yang et al., 2019).

#### 4.10.1.1.2 Estimulantes Salivares Sistêmicos

A prescrição de sialagogos sistêmicos está indicada quando a terapia com estimulantes salivares tópicos não é eficaz no alívio da xerostomia (Han et al., 2015).

A pilocarpina e a cevimelina são os fármacos mais utilizados no alívio da xerostomia (Barbe, 2018).

A pilocarpina oral (5mg 6/6horas) e a cevimelina oral (30mg 8/8h) são o tratamento de eleição em pacientes com Síndrome de Sjögren que apresentem função residual das glândulas salivares (Bossola, 2019).

Estes fármacos apresentam vários efeitos adversos: enxaquecas, náuseas, emese, dispepsia, anorexia, tonturas, diarreia, hipotensão, sudorese aumentada, desidratação, poliaquiúria, aumento das secreções nasais e lacrimais, dores articulares e broncoconstrição, bradicardia (Barbe, 2018; Han et al., 2015; Sung et al., 2005). Assim, a administração dos mesmos está contraindicada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, asma não controlada, uveíte aguda, glaucoma, litíase renal, litíase vesicular e em casos de doenças cardíacas ou hepáticas (Han et al., 2015).

Salienta-se ainda que este fármaco deve ainda ser cuidadosamente administrado a pacientes geriátricos, devido à elevada prevalência de efeitos adversos colinérgicos. A sua administração também deve ser cuidadosamente ponderada em pacientes polimedicados. Fármacos parassintomiméticos (antidepressivos e clozapina) podem antagonizar os efeitos anticolinérgicos da pilocarpina e antagonistas beta adrenérgicos podem causar complicações cardíacas (Barbe, 2018).

A administração de sialagogos sistêmicos deve ser feita a longo prazo. Os seus resultados ao nível de aumento de fluxo salivar e alívio dos sintomas de boca sede não se verificam após cessar a terapêutica (Bossola 2019; Han et al., 2015).

#### **Pilocarpina**

A pilocarpina (Salagen®) é o tratamento de eleição para a xerostomia induzida por radioterapia. Nestes casos, a pilocarpina é administrada oralmente, durante ou após as sessões de radioterapia. Até ser possível avaliar o efeito do fármaco, são necessárias 3 doses diárias, de 5mg, durante 3 meses (Barbe, 2018).

Dosagens de 5-7.5mg 3 a 4 vezes por dia ou de 10mg 3 vezes por dia são eficazes e bem toleradas (Han et al., 2015).

A pilocarpina é um agente parassimpaticomimético com elevadas propriedades muscarínicas, colinérgicas e de estimulação salivar. Este agente liga-se aos recetores muscarínicos e exerce um elevado espectro de efeitos farmacológicos, entre os quais a estimulação das glândulas lacrimais, sudoríparas e salivares (Barbe, 2018; Bossola, 2019; Epstein & Beier, 2015).

O único estudo que avalia o efeito da pilocarpina em pacientes hemodialisados foi realizado em 2005 por Sung et al.

Este estudo cruzado incluiu 60 pacientes hemodialisados com hiperdipsia e comparou 5mg de pilocarpina oral com uma solução placebo. De um total de 35 pacientes que concluíram o estudo, 9 foram excluídos devido a efeitos adversos (sudorese, emese e diarreia) e 16 foram excluídos por não terem completado mais de 30% das doses. Após 3 meses de administração de pilocarpina, verificou-se uma melhora significativa a nível da fala, secura oral e sede. Verificou-se ainda uma associação entre esses fatores e uma diminuição no aumento de peso interdialítico. Os efeitos adversos foram mais comuns durante os primeiros dias do tratamento e melhoraram após 2 semanas. Estes foram maioritariamente leves, havendo alguns moderadamente severos. O efeito adverso mais frequente foi sudorese, e os restantes foram anorexia, tonturas, enxaquecas, diarreia e dispepsia (Sung et al., 2005).

A principal limitação da pilocarpina é que a sua eficácia é dependente da continuidade do seu uso (Bossola & Tazza, 2012; Sung et al., 2005).

### **Cevimelina**

A cevimelina (Evovac®) também é um agente parassimpaticomimético e um agonista dos recetores muscarínicos. Este fármaco tem apresentado resultados promissores no tratamento de pacientes com xerostomia induzida por radioterapia (Bossola, 2019; Epstein & Beier, 2015; Han et al., 2015).

Este fármaco deve ser administrado numa posologia de 30mg, 3 a 4 vezes por dia. Esta posologia, para além de ser bem tolerada pelos pacientes, é eficaz no aumento do fluxo salivar, assim como no alívio dos sintomas de xerostomia (Han et al., 2015).

## **Bloqueadores dos recetores de Angiotensina II e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina II**

A Angiotensina II é uma hormona peptídica que atua como um regulador da sede. Terapêuticas com bloqueadores dos recetores de angiotensina II e inibidores da enzima conversora da angiotensina II diminuem os níveis séricos deste péptido e têm sido utilizadas para diminuir a sede e o aumento de peso interdialítico, em pacientes hemodialisados. Porém, os resultados desses estudos são controversos (Bossola, 2019).

### 4.10.1.2 Substitutos Salivares

Os substitutos salivares mimetizam a saliva natural, atuam como lubrificantes e hidratantes orais e enquadram-se numa terapêutica paliativa da xerostomia. A sua administração está indicada quando a estimulação mecânica e farmacológica das glândulas salivares é ineficaz ou insuficiente. Estes encontram-se sobre a forma de sprays, colutórios, pastas dentífricas e géis. Devem ser aplicados 3 a 4 vezes por dia, em conformidade com a sua aderência e duração da eficácia (Barbe 2018; Bossola & Tazza, 2012; Han et al., 2015).

O produto ideal deve requerer um número mínimo de aplicações e deve fornecer uma hidratação intensa e duradoura da cavidade oral, sem efeitos adversos (Saleh et al., 2015).

Estes agentes diferem nas formulações químicas e na viscosidade. As suas formulações contêm carboximetilcelulose ou hidroxietilcelulose, responsáveis pelo aumento da viscosidade do produto, mucinas, polietilenoglicol, poliglicerilmetacrilato, azeite, óleo de canola e extrato ou óleo de linhaça (Bossola 2019; Barbe, 2018; Han, 2015; Saleh, 2015). A preferência dos pacientes incide sobre os compostos que contêm mucina, por terem um efeito mais duradouro (Närhi et al., 1999).

Estes compostos, apresentam ainda propriedades hidratantes superiores aos compostos cujas formulações contêm carboximetilcelulose. Os compostos com formulações gelatinosas, à base de poliglicerilmetacrilato estão indicadas em casos onde o fluxo salivar é reduzido (Saleh et al., 2015).

Em adição aos substitutos salivares, a utilização de azeite como lubrificante oral também é eficaz no controlo da xerostomia (Närhi et al., 1999).

Em pacientes não hemodialisados, onde não existem restrições à ingestão de fluídos, a ingestão frequente de água é um método frequentemente adotado por pacientes com xerostomia. Porém, os substitutos salivares proporcionam maior viscosidade e proteção da mucosa oral (Saleh et al., 2015).

O único estudo que avaliou a eficácia de substitutos salivares no alívio da xerostomia em pacientes hemodialisados foi realizado por Bots et al., em 2005. Nesse estudo, o uso de substitutos salivares durante 2 semanas, teve um impacto positivo na percepção da sede, apesar de não ter aliviado a xerostomia, nem ter aumentado o fluxo salivar (Bots et al., 2005).

#### 4.10.1.3 Restauração da Função Salivar

A restauração da função salivar através da regeneração das glândulas salivares, de engenharia tecidual das glândulas salivares ou de terapia genética é uma potencial estratégia emergente para o tratamento da xerostomia e hipossalialia. Porém, os estudos que incidem sobre esta temática encontram-se ainda numa fase muito prematura e é necessária mais investigação para verificar se a restauração da função salivar é uma estratégia eficaz no tratamento de pacientes com xerostomia, particularmente, os que estão submetidos a hemodiálise (Bossola & Tazza, 2012).

#### 4.10.1.4 Intervenção Psicológica

Na literatura não existem muitos estudos sobre o controlo dos desejos alimentares e da sede em pacientes hemodialisados. A maioria dos estudos engloba pacientes obesos ou diabéticos e a eficácia de estratégias específicas utilizadas para o controlo dos desejos alimentares e da sede nestes pacientes apresenta resultados conflituosos. Assim, a evidência produzida pelos mesmos não pode ser aplicada em pacientes com Insuficiência Renal. Alguns estudos realizados na população em geral e em indivíduos obesos mostram que estratégias de controlo como a supressão não são sempre eficazes e podem conduzir a um consumo excessivo, aumento da compulsão alimentar e a outras desordens alimentares (Yu et al., 2016).

A regulação da ingestão de fluídos e da dieta através do controlo dos desejos alimentares e da sede é feita através de estratégias cognitivas (supressão, consideração pelas consequências, auto-percepção e desvalorização psicológica) ou de estratégias comportamentais (alterar o estilo de vida, evitar, substituir e ceder). Outras estratégias

utilizadas são a auto monitorização e métodos compensatórios, de modo a prevenir ou compensar eventuais lapsos (Yu et al., 2016).

A intervenção psicológica, através de terapia de grupo, é eficaz no aumento da aderência ao regime de restrição de ingestão de líquidos. Porém, o sucesso da psicoterapia pode estar relacionado com o nível de escolaridade dos pacientes. Pacientes com níveis mais baixos de escolaridade beneficiam menos de sessões de grupo de psicoterapia (Bellomo et al, 2015).



### III CONCLUSÕES

À luz da evidência atual, urge a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no tratamento da Doença Renal Crônica. Desta forma, é importante entender o papel preponderante que o Médico Dentista pode ter na abordagem desta patologia.

Sendo a xerostomia um dos principais sintomas reportados por pacientes hemodialisados, uma comunicação eficaz e detalhada entre o Nefrologista e o Médico Dentista pode ter um impacto significativo na melhoria da qualidade de vida destes indivíduos.

Em ambas as especialidades médicas é necessário ter uma abordagem holística do paciente, tendo sempre em consideração a sua condição sistêmica.

Após uma revisão da literatura é possível verificar que a xerostomia tem um impacto significativo na vida dos pacientes hemodialisados, sendo esta um fator predisponente para complicações cardiovasculares, aumento das comorbidades, insucesso da terapia de diálise, aumento da morbidade e mortalidade.

Não obstante, relativamente ao tratamento da xerostomia, a evidência atual revela-se contraditória, dificultando a obtenção de uma resposta conclusiva. Desta forma, surge a necessidade de realizar mais ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia de diferentes tipos de tratamento e que apresentem um tratamento efetivo na abordagem destes pacientes. Assim, tanto o Médico Dentista como o Nefrologista ficarão aptos para lidar com esta situação, através de uma decisão informada.



**IV BIBLIOGRAFIA**

- Álamo, S. M., Esteve, C. G., & Pérez, M. G. S. (2011). Dental considerations for the patient with renal disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(2), 112–119. <https://doi.org/10.4317/jced.3.e112>
- Agostini, B. A., Cericato, G. O., da Silveira, E. R., Nascimento, G. G., Costa, F. D. S., 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>
- Akar, H., Akar, G. C., Carrero, J. J., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. (2011). Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 218–226. <https://doi.org/10.2215/CJN.05470610>
- Barbe, A. G. (2018). Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & Aging*, 35(10), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0588-5>
- Bellomo, G., Coccetta, P., Pasticci, F., Rossi, D., & Selvi, A. (2015). The Effect of Psychological Intervention on Thirst and Interdialytic Weight Gain in Patients on Chronic Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Renal Nutrition : The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 25(5), 426–432. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.04.005>
- Bossola, M. (2019). Xerostomia in patients on chronic hemodialysis: An update. *Seminars in Dialysis*, 32(5), 1–8. <https://doi.org/10.1111/sdi.12821>
- Bossola, M., Di Stasio, E., Giungi, S., Vulpio, C., Papa, V., Rosa, F., Tortorelli, A., & Tazza, L. (2013). Xerostomia is associated with old age and poor appetite in patients on chronic hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition : The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 23(6), 432–437. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.05.002>
- Bossola, M., Pepe, G., & Vulpio, C. (2018). The Frustrating Attempt to Limit the Interdialytic Weight Gain in Patients on Chronic Hemodialysis: New Insights Into an Old Problem. *Journal of Renal Nutrition : The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 28(5), 293–301. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.01.015>
- Bossola, M., & Tazza, L. (2012a). Xerostomia in patients on chronic hemodialysis.

- Nature Reviews Nephrology*, 8(3), 176–182.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.218>
- Bossola, M., & Tazza, L. (2012b). Xerostomia in patients on chronic hemodialysis. *Nature Reviews. Nephrology*, 8(3), 176–182.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.218>
- Bots, C. P., Brand, H. S., Veerman, E. C. I., Korevaar, J. C., Valentijn-benz, M., Bezemer, P. D., Valentijn, R. M., Vos, P. F., Bijlsma, J. A., Wee, P. M., Amerongen, B. M. Van, & Amerongen, A. V. N. (2005). Chewing gum and a saliva substitute alleviate thirst and xerostomia in patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(3), 578–584. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh675>
- Bots, C. P., Brand, H. S., Veerman, E. C. L., Valentijn-Benz, M., Van Amerongen, B. M., Nieuw Amerongen, A. V., Valentijn, R. M., Vos, P. F., Bijlsman, J. A., Bezemer, P. D., & ter Wee, P. M. (2005). The management of xerostomia in patients on haemodialysis: Comparison of artificial saliva and chewing gum. *Palliative Medicine*, 19(3), 202–207. <https://doi.org/10.1191/0269216305pm1009oa>
- Bruzda-Zwiech, A., Szczepańska, J., & Zwiech, R. (2018). Xerostomia, thirst, sodium gradient and inter-dialytic weight gain in hemodialysis diabetic vs. non-diabetic patients. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(4), e406–e412. <https://doi.org/10.4317/medoral.22294>
- Camacho-Alonso, F., Cánovas-García, C., Martínez-Ortiz, C., De la Mano-Espinosa, T., Ortuño-Celdrán, T., Marcello-Godino, J. I., Ramos-Sánchez, R., & Sánchez-Siles, M. (2018). Oral status, quality of life, and anxiety and depression in hemodialysis patients and the effect of the duration of treatment by dialysis on these variables. *Odontology*, 106(2), 194–201. <https://doi.org/10.1007/s10266-017-0313-6>
- Carpenter, G. H. (2013). The secretion, components, and properties of saliva. *Annual Review of Food Science and Technology*, 4(1), 267–276. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182700>
- Cerveró, A. J., Bagán, J. V., Soriano, Y. J., & Roda, R. P. (2008). Dental management in renal failure: Patients on dialysis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 13(7), 419–426.
- Chuang, S. F., Sung, J. M., Kuo, S. C., Huang, J. J., & Lee, S. Y. (2005). Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 99(6), 689–695. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.078>

- Costantinides, F., Castronovo, G., Vettori, E., Frattini, C., Artero, M. L., Bevilacqua, L., Berton, F., Nicolin, V., & Di Lenarda, R. (2018). Dental care for patients with end-stage renal disease and undergoing hemodialysis. *International Journal of Dentistry*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9610892>
- Dahlberg, W. H., Sreebny, L. M., & King, B. (1967). Studies of parotid saliva and blood in hemodialysis patients. *Journal of Applied Physiology*, 23(1), 100–108. <https://doi.org/10.1152/jappl.1967.23.1.100>
- Dawes, C., Pedersen, A. M. L., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G. B., Vissink, A., Aframian, D., McGowan, R., Aliko, A., Narayana, N., Sia, Y. W., Joshi, R. K., Jensen, S. B., Kerr, A. R., & Wolff, A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology*, 60(6), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>
- de Almeida, P. D. V., Grégio, A. M. T., Machado, M. Â. N., De Lima, A. A. S., & Azevedo, L. R. (2008). Saliva composition and functions: A comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 72–80. <https://doi.org/10.5005/jcdp-9-3-72>
- de Paula, F., Teshima, T. H. N., Hsieh, R., Souza, M. M., Nico, M. M. S., & Lourenco, S. V. (2017). Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *Anatomical Record*, 300(7), 1180–1188. <https://doi.org/10.1002/ar.23569>
- Duruk, N., & Eşer, I. (2016). The Null Effect of Chewing Gum During Hemodialysis on Dry Mouth. *Clinical Nurse Specialist CNS*, 30(5), E12-23. <https://doi.org/10.1097/NUR.0000000000000234>
- Epstein, J. B., & Beier Jensen, S. (2015). Management of Hyposalivation and Xerostomia: Criteria for Treatment Strategies. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 36(8), 600–603.
- Falcão, D. P., da Mota, L. M. H., Pires, A. L., & Bezerra, A. C. B. (2013). Sialometry: Aspects of clinical interest. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 53(6), 525–531. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.001>
- Fan, W.-F., Zhang, Q., Luo, L.-H., Niu, J.-Y., & Gu, Y. (2013). Study on the clinical significance and related factors of thirst and xerostomia in maintenance hemodialysis patients. *Kidney & Blood Pressure Research*, 37(4–5), 464–474. <https://doi.org/10.1159/000355717>
- Floege, J., Johnson, R., Feehaly, J. (2010). *Comprehensive Clinical Nephrology* (4th ed).

Elsevier Saunders.

- Garcia, A., Fonseca, L. F., Furuya, R. K., Rabelo, P. D., & Rossetto, E. G. (2019). Effect of chewing gum on thirst: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 72(2), 484–493. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0132>
- Guevara, H. G., Monaco, G. Lo, Rivero, C. S., Vasconcellos, V., Pimenta e Souza, D., & Raitz, R. (2014). Manejo Odontológico Em Pacientes Com Doença Renal Crônica. *Revista Brasileira de Ciências Da Saúde - USCS*, 12(40). <https://doi.org/10.13037/rbcs.vol12n40.2273>
- 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.jpjor.2014.11.001>
- Hargitai, I. A., Sherman, R. G., & Strother, J. M. (2005). The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 99(3), 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.080>
- Hill. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease- A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 11(7), 103–116. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.122734>
- Holmberg, K., & Hoffman, M. (2014). Anatomy, biogenesis and regeneration in salivary glands. *Monographs in Oral Science*, 24, 1–13. <https://doi.org/10.1159/000358776>.Anatomy
- Honarmand, M., Farhad-Mollashahi, L., Nakhaee, A., & Sargolzaie, F. (2017). Oral manifestation and salivary changes in renal patients undetgoing hemodialysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(2), e207–e210. <https://doi.org/10.4317/jced.53215>
- Hopcraft, M. S., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55(3), 238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x>
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *He Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162–169.
- Iovoli, A. J., Ostrowski, A., Rivers, C. I., Hermann, G. M., Groman, A., Miller, A., & Singh, A. K. (2020). Two- Versus Four-Times Weekly Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Radiation-Induced Xerostomia: A Pilot Study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26(4), 323–328. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0131>

- Jagodzińska, M., Zimmer-Nowicka, J., & Nowicki, M. (2011). Three Months of Regular Gum Chewing Neither Alleviates Xerostomia nor Reduces Overhydration in Chronic Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition : The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 21(5), 410–417. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.08.002>
- Johnstone, P. A. S., Peng, Y. P., May, B. C., Inouye, W. S., & Niemtzw, R. C. (2001). Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50(2), 353–357. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01530-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01530-3)
- K. Willis, M. Cheung, S. S. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 3(1), 1–150. <https://doi.org/10.3182/20140824-6-za-1003.01333>
- Khanum, N., Mysore-Shivalingu, M., Basappa, S., Patil, A., & Kanwar, S. (2017). Evaluation of changes in salivary composition in renal failure patients before and after hemodialysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(11), e1340–e1345. <https://doi.org/10.4317/jced.54027>
- Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), 165–180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., De Zeeuw, D., Hostetter, T. H., Lameire, N., Eknoyan, G., & Willis, K. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 67(6), 2089–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>
- Li, L. xin, Tian, G., & He, J. (2016). The standardization of acupuncture treatment for radiation-induced xerostomia: A literature review. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 22(7), 549–554. <https://doi.org/10.1007/s11655-015-2145-y>
- Liew, A. (2018). Perspectives in renal replacement therapy: Haemodialysis. *Nephrology*, 23, 95–99. <https://doi.org/10.1111/nep.13449>
- Llena-Puy, C. (2006). The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 11(5), E449–E455. <https://doi.org/10.1109/SPEEDAM.2016.7525878>
- Locatelli, F., Carfagna, F., Del Vecchio, L., & La Milia, V. (2018). Haemodialysis or haemodiafiltration: That is the question. *Nephrology Dialysis Transplantation*,

- 33(11), 1896–1904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy035>
- López-Pintor, R. ., López-Pintor, L., Casañas, E., de Arriba, L., & Hernández, G. (2017). Risk factors associated with xerostomia in haemodialysis patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(2), e185–e192. <https://doi.org/10.4317/medoral.21612>
- López-Pintor, R. M., López-Pintor, L., González-Serrano, J., Casañas, E., de Arriba, L., & Hernández, G. (2020). Impact and Efficacy of Topical Dry Mouth Products in Haemodialysis Patients with Xerostomia: A Pilot Study. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 18(1), 1039–1045. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b871063>
- M, N. K., K N, R. S., H M, T., Kamath, G., & D, D. (2021). Prevalence of xerostomia in patients on haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Gerodontology*, 38(3), 235–241. <https://doi.org/10.1111/ger.12526>
- Manley, K. J. (2014). Saliva composition and upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease. *Journal of Renal Care*, 40(3), 172–179. <https://doi.org/10.1111/jorc.12062>
- Marinoski, J., Bokor-Bratic, M., Mitic, I., & Cankovic, M. (2019). Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Archives of Oral Biology*, 102(April), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.04.021>
- Meng, Z., Kay Garcia, M., Hu, C., Chiang, J., Chambers, M., Rosenthal, D. I., Peng, H., Wu, C., Zhao, Q., Zhao, G., Liu, L., Spelman, A., Lynn Palmer, J., Wei, Q., & Cohen, L. (2012). Sham-controlled, randomised, feasibility trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *European Journal of Cancer*, 48(11), 1692–1699. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.030>
- Mese, H., & Matsuo, R. (2007). Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 34(10), 711–723. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01794.x>
- 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>
- Mortazavi, H., Baharvand, M., Movahhedian, A., Mohammadi, M., & Khodadoust, A. (2014). Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(4), 503–510.

- <https://doi.org/10.4103/2141-9248.139284>
- M, N. K., K N, R. S., H M, T., Kamath, G., & D, D. (2021). Prevalence of xerostomia in patients on haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Gerodontology*, *38*(3), 235–241. <https://doi.org/10.1111/ger.12526>
- Napeñas, J. J., Brennan, M. T., & Fox, P. C. (2009). Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, *97*(2), 76–83. <https://doi.org/10.1007/s10266-008-0099-7>
- Nolasco, F., Loureiro, A., Ferreira, A., Macário, F., Barata, J.D., Sá, H.O., Sampaio, S. & Matias, A. (2017, Janeiro). *Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência de Nefrologia*. República Portuguesa, Saúde. <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/06/RNEHR-Nefrologia-Aprovada-19-06-2017.pdf>
- Oyetola, Elijah O, Owotade, F. J., Agbelusi, G. A., Fatusi, O. A., & Sanusi, A. A. (2015). Oral findings in chronic kidney disease: implications for management in developing countries. *BMC Oral Health*, *15*, 24. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0004-z>
- Oyetola, Elijah Olufemi, Owotade, F. J., Agbelusi, G. A., Fatusi, O., Sanusi, A., & Adesina, O. M. (2015). Salivary Flow Rates of Nigerian Patients with Chronic Kidney Disease: A Case-control Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, *16*(4), 264–269. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1673>
- Patil, S., Khaandelwal, S., Doni, B., Rahuman, F., & Kaswan, S. (2012). Oral manifestations in chronic renal failure patients attending two hospitals in North Karnataka, India. *Oral Health and Dental Management*, *11*(3), 100–106.
- Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. In *Journal of Oral Rehabilitation* (Vol. 45, Issue 9). <https://doi.org/10.1111/joor.12664>
- Pham, T. A. V., & Le, D. D. (2019). Dental condition and salivary characteristics in Vietnamese patients with chronic kidney disease. *International Journal of Dental Hygiene*, *17*(3), 253–260. <https://doi.org/10.1111/idh.12380>
- Pham, T. A. V., & Le, D. D. (2019). Dental condition and salivary characteristics in Vietnamese patients with chronic kidney disease. *International Journal of Dental Hygiene*, *17*(3), 253–260. <https://doi.org/10.1111/idh.12380>
- Postorino, M., Catalano, C., Martorano, C., Cutrupi, S., Marino, C., Cozzupoli, P., Scudo, P., & Zoccali, C. (2003). Salivary and lacrimal secretion is reduced in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National*

- Kidney Foundation*, 42(4), 722–728. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00908-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00908-9)
- Ridao, N., Luño, J., García De Vinuesa, S., Gómez, F., Tejedor, A., & Valderrábano, F. (2001). Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(SUPPL. 1), 70–73. [https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl\\_1.70](https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_1.70)
- Roblegg, E., Coughran, A., & Sirjani, D. (2019). Saliva: An all-rounder of our body. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.016>
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., & Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
- Roumelioti, M. E., Buysse, D. J., Sanders, M. H., Strollo, P., Newman, A. B., & Unruh, M. L. (2011). Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), 986–994. <https://doi.org/10.2215/CJN.05720710>
- 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>
- Scully, C. (2003). Drug effects on salivary glands: Dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165–176. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x>
- 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>
- Sung, J. M., Kuo, S. C., Guo, H. R., Chuang, S. F., Lee, S. Y., & Huang, J. J. (2005). Decreased salivary flow rate as a dipsogenic factor in hemodialysis patients: Evidence from an observational study and a pilocarpine clinical trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(11), 3418–3429. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005040346>
- Thomson, W. M., Van Der Putten, G. J., De Baat, C., Ikebe, K., Matsuda, K. I., Enoki, K., Hopcraft, M. S., & Ling, G. Y. (2011). Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 112(3), 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.024>
- Tomás, I., Marinho, J. S., Limeres, J., Santos, M. J., Araújo, L., & Diz, P. (2008). Changes

- in salivary composition in patients with renal failure. *Archives of Oral Biology*, 53(6), 528–532. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.01.006>
- Wallace, M. (1998). Anatomy and Physiology of the Kidney. *AORN Journal*, 68, 799–820. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4391-1.50007-2>
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Wilczynska-Borawska, M., Baginska, J., & Borawski, J. (2012). Is xerostomia a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients? *Medical Hypotheses*, 79(4), 544–548. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.07.016>
- Wong, M. M. Y., McCullough, K. P., Bieber, B. A., Bommer, J., Hecking, M., Levin, N. W., McClellan, W. M., Pisoni, R. L., Saran, R., Tentori, F., Tomo, T., Port, F. K., & Robinson, B. M. (2017). Interdialytic Weight Gain: Trends, Predictors, and Associated Outcomes in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 69(3), 367–379. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.030>
- Yang, G., Lin, S., Wu, Y., Zhang, S., Wu, X., Liu, X., Zou, C., & Lin, Q. (2017). Auricular Acupressure Helps Alleviate Xerostomia in Maintenance Hemodialysis Patients: A Pilot Study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 23(4), 278–284. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0283>
- Yang, L. Y., Chen, H. M., Su, Y. C., & Chin, C. C. (2019). The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on increasing salivary flow rate in hemodialysis patients. In *Oral Diseases* (Vol. 25, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/odi.12948>
- Yang, Li Yu, Yates, P., Chin, C. C., & Kao, T. K. (2010). Effect of acupressure on thirst in hemodialysis patients. *Kidney and Blood Pressure Research*, 33(4), 260–265. <https://doi.org/10.1159/000317933>
- Yu, I.-C., Tsai, Y.-F., Fang, J.-T., Yeh, M.-M., Fang, J.-Y., & Liu, C.-Y. (2016). Effects of mouthwash interventions on xerostomia and unstimulated whole saliva flow rate among hemodialysis patients: A randomized controlled study. *International Journal of Nursing Studies*, 63, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.08.009>
- Yu, J., Ng, H. J., Nandakumar, M., & Griva, K. (2016). The management of food cravings and thirst in hemodialysis patients: A qualitative study. *Journal of Health Psychology*, 21(2), 217–227. <https://doi.org/10.1177/1359105314525066>

Zhang, C. Z., Cheng, X. Q., Li, J. Y., Zhang, P., Yi, P., Xu, X., & Zhou, X. D. (2016). Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*, 8(3), 133–137. <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.38>

## V ANEXOS

### Anexo 1 - Licença para colocação de imagem



This is a License Agreement between Mariana Magriço Nunes ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	24-Sep-2021	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1147449-1	Publisher	JOHN WILEY & SONS, INC.
ISSN	1932-8494	Portion	Image/photo/illustration

#### LICENSED CONTENT

Publication Title	The anatomical record : advances in integrative anatomy and evolutionary biology	Publication Type	e-Journal
Article Title	Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes.	Start Page	1180
Author/Editor	American Association of Anatomists.	End Page	1188
Date	01/01/2007	Issue	7
Language	English	Volume	300
Country	United States of America	URL	http://www.interscience.wiley.com
Rightsholder	John Wiley & Sons - Books		

#### REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of images / photos / illustrations	1	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Publisher, not-for-profit	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

#### NEW WORK DETAILS

Title	Xerostomia in Chronic Kidney Disease Hemodialysis Patients	Institution name	Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Mniz
Instructor name	Cecília Rozan	Expected presentation date	2021-10-30