



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA XEROSTOMIA**

Trabalho submetido por  
**Maria Rocha de Macedo dos Reis Valle**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2013





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA XEROSTOMIA**

Trabalho submetido por  
**Maria Rocha de Macedo dos Reis Valle**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Doutor Vitor José Glaziou Tavares**

Setembro de 2013



## Dedicatória

É com saudades que dedico este trabalho ao meu querido amigo Gugas, fonte indescritível e contagiante de alegria pela vida.

“A vida é uma oportunidade, aproveita-a.

A vida é beleza, admira-a.

A vida é beatificação, saboreia-a.

A vida é sonho, torna-o realidade.

A vida é um desafio, enfrenta-o.

A vida é um dever, cumpre-o.

A vida é um jogo, joga-o.

A vida é preciosa, cuida-a.

A vida é riqueza, conserva-a.

A vida é amor, goza-a.

A vida é um mistério, desvela-o.

A vida é promessa, cumpre-a.

A vida é tristeza, supera-a.

A vida é um hino, canta-o.

A vida é um combate, aceita-o.

A vida é tragédia, domina-a.

A vida é aventura, afronta-a.

A vida é felicidade, merece-a.

A vida é a VIDA, defende-a.”

Madre Tereza de Calcutá



## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Vitor Tavares, por todo o apoio, disponibilidade e ajuda.

Aos meus pais pela paciência que tiveram comigo nos momentos de desânimo, pela confiança que em mim depositaram e por todo o apoio ao longo dos anos.

Ao meu irmão Francisco, por ter sido sempre tão meu amigo, por ser um apoio constante no meu dia-a-dia além de me fazer rir a toda a hora.

Ao resto da minha família, avós, tios e primos, que nunca deixaram de se preocupar. Um obrigado cheio de saudade à avó Ru e ao avô João...

Às minhas PJIMC's, principalmente à Pia, Palmyre, e Clara, pela amizade de tantos anos, pela alegria, pelo divertimento e por continuarem a fazer parte da minha vida apesar da distância. Um especial obrigado à Maria Teresa, à Maria Castilho e à Coisinha por terem sido e por serem pilares da minha vida.

Às minhas dentistas, Filipa, Nicas, Sofs, Sara, e querida box Mags por me terem aturado todos os dias durante um curso inteiro e por terem estado sempre presentes quando mais precisei. Um grande obrigado à Jo que esteve sempre comigo nesta recta final e me deu forças para acabar.

Ao António Lucas por se ter disponibilizado a ajudar-me na formatação deste trabalho.



## **Resumo**

A xerostomia é definida como a sensação de boca seca podendo ou não estar associada a uma disfunção salivar.

A saliva é secretada pelas glândulas salivares major e minor e a sua secreção é controlada pelo sistema nervoso autónomo, os seus constituintes têm um papel fundamental na manutenção da saúde da cavidade oral. Actua como lubrificante na digestão e na deglutição de alimentos, mantém as mucosas humidificadas preservando a sua integridade e ajudando na fala, protege os dentes da desmineralização, tem capacidade de tampão e tem propriedades anti-microbianas.

Embora a xerostomia seja associada a uma população idosa, esta não está relacionada à idade mas sim a outros factores etiológicos, afectando as glândulas salivares e comprometendo a qualidade e a quantidade de saliva secretada. Surge como consequência da administração de medicamentos, da radioterapia da cabeça e do pescoço e de doenças sistémicas como a síndrome de Sjögren e a diabetes mellitus.

A falta de saliva leva a um aumento da susceptibilidade em desenvolver manifestações na cavidade oral, aumentando o risco de desenvolver lesões de cárie, doença periodontal e candidíase oral, assim como a uma diminuição da retenção de próteses dentárias, contribuindo a uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

Assim é importante que o Médico Dentista faça o diagnóstico da xerostomia começando com uma história clínica detalhada tendo especial atenção às doenças sistémicas e à medicação feita. É igualmente importante um avaliação clínica oral minuciosa e complementar o diagnóstico através de exames complementares de diagnóstico. O tratamento inicial implica uma abordagem etiológica seguida de uma terapêutica sistémica com estimulantes salivares, e a utilização de substitutos salivares para alívio da sintomatologia.

**Palavras-chave:** saliva, xerostomia, diagnóstico, tratamento,

## **Abstract**

Xerostomia is defined as the feeling of dry mouth which may or not be associated with a salivary dysfunction.

Saliva is secreted by the major and minor salivary gland and its secretion is controlled by the autonomic nervous system, their constituents play a key role in maintaining oral health. It acts as a lubricant in digestion and swallowing food, it keeps oral mucosa wetted preserving its integrity and helping in speech, it protects teeth from demineralization, it has buffer capacity and it has antimicrobial properties.

Although xerostomia is associated with an elder population, it is not related to age but to other etiological factors, affecting the salivary glands and compromising the quality and quantity of saliva secreted. It is a consequence of drugs administration, of head and neck radiotherapy, and of systemic diseases such as Sjögren's syndrome and diabetes mellitus.

Lack of saliva leads increases susceptibility to develop complications in the mouth, increasing the risk of developing caries, periodontal disease and oral candidiasis, as well as a decrease in dentures retention, contributing to a decrease in patients quality of life.

So it is important that the dentist make the diagnosis of xerostomia starting with a detailed medical history with special attention to systemic diseases and medication taken. It is also important to have a thorough clinical evaluation and complementary oral diagnosis by diagnostic exams. The initial treatment implies an etiological approach, and then involves systemic therapy with salivary stimulants, saliva substitutes are used to relieve symptoms.

**Key words:** saliva, xerostomia, diagnosis, treatment

# Índice Geral

<b>I. Introdução</b> .....	15
<b>II. Desenvolvimento</b> .....	17
<b>1. Embriologia e Anatomia das Glândulas Salivares</b> .....	17
1.1. Embriologia.....	17
2.2. Anatomia das Glândulas Salivares.....	18
2.2.1. Major.....	18
2.2.1.1. Parótida.....	19
2.2.1.2. Submandibular.....	21
2.2.1.3. Sublingual.....	22
2.2.2. Minor.....	22
<b>2. Histologia das Glândulas Salivares</b> .....	23
2.1. Os Ácinos Unidades Secretoras.....	24
2.2. Os Ductos, Unidades Excretoras.....	25
2.3. A Glândula Parótida.....	25
2.4. A Glândula Submandibular.....	26
2.5. A Glândula Sublingual.....	26
2.6. As Glândulas Minor.....	26
<b>3. Fisiologia Salivar</b> .....	27
3.1. Composição da Saliva.....	27
3.1.1. Compostos Inorgânicos.....	28
3.1.2. Compostos Orgânicos.....	29
3.1.3. Microbiologia.....	30
3.2. Mecanismo de Secreção Salivar.....	31
3.2.1. Estrutura das Glândulas.....	31

3.2.2.	Formação de Saliva.....	32
3.2.3.	Regulação da Secreção Salivar .....	33
3.2.4.	O Fluxo Salivar Estimulado e Não Estimulado .....	38
<b>4.</b>	<b>Funções da Saliva .....</b>	<b>40</b>
4.1.	Digestão.....	41
4.2.	Protecção .....	42
4.2.1.	Lubrificação .....	42
4.2.2.	Capacidade Tampão.....	42
4.3.	Limpeza.....	43
4.4.	Acção Anti-microbiana .....	43
4.5.	Importância da Saliva na Saúde Oral .....	44
<b>5.</b>	<b>Xerostomia .....</b>	<b>46</b>
5.1.	Definição .....	46
5.2.	Etiologia .....	46
5.2.1.	Medicação.....	47
5.2.2.	Diabetes Mellitus .....	51
5.2.3.	Síndrome de Sjögren.....	53
5.2.4.	Radioterapia da Cabeça e do Pescoço.....	57
5.2.5.	Outras causas .....	60
<b>6.</b>	<b>Diagnóstico da Xerostomia.....</b>	<b>62</b>
6.1.	Avaliação da História Clínica.....	62
6.2.	Avaliação Clínica Oral .....	63
6.3.	Exames Complementares de Diagnóstico .....	64
6.3.1.	Sialometria .....	64
6.3.1.1.	Não estimulada.....	64
6.3.1.2.	Estimulada.....	64

6.3.2.	Sialografia.....	65
6.3.3.	Biópsia das Glândulas Salivares Minor.....	65
6.3.4.	Cintilografia.....	65
6.3.5.	Outros exames.....	66
<b>7.</b>	<b>Manifestações Oraís associadas à Xerostomia.....</b>	<b>68</b>
7.1.	Cáries Dentárias.....	68
7.2.	Falta de Retenção das Próteses.....	69
7.3.	Candidíase Oral.....	70
7.4.	Disfagia.....	70
7.5.	Disgeusia.....	71
7.6.	Boca Seca.....	71
7.7.	Doença Periodontal.....	72
7.8.	Microbiologia associada à Hiposalivação.....	72
7.9.	Prevenção e Tratamento das Manifestações Oraís.....	74
<b>8.</b>	<b>Tratamento da Xerostomia.....</b>	<b>76</b>
8.1.	Medidas de Prevenção e Estimulação Salivar Local.....	76
8.2.	Estimulantes Salivares: Estimulação Sistémica.....	78
8.2.1.	A Pilocarpina.....	78
8.2.2.	A Cevimelina.....	79
8.2.3.	Outros.....	80
8.2.4.	Contra-indicações relativas e absolutas.....	81
8.3.	Substitutos salivares.....	81
8.4.	Tratamento dos Pacientes Poli-medicados.....	83
8.5.	Tratamento dos Pacientes sujeitos a RT.....	83
8.6.	Tratamento dos Pacientes com SS.....	85
8.7.	Outras Medidas de Tratamento.....	85
<b>IV.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>87</b>

## Índice de Figuras

Figura 1: As Glândulas Salivares Major.....	18
Figura 2: Estrutura da uma Glândula Salivar, neste caso da Submandibular.....	23
Figura 3: Imagens Histológicas de ácinos serosos e de ácinos mucosos.....	24
Figura 4: Mecanismo de Secreção Salivar .....	33
Figura 5: Organização do Sistema Nervoso Autónomo .....	34
Figura 6: Regulação da Secreção Salivar através do Sistema Nervoso Autónomo .....	36
Figura 7: As Funções da Saliva e os seus Constituintes.....	40
Figura 8: Diagrama das Sequelas provocadas pela Radioterapia ao longo do tempo ....	59
Figura 10: Fluxograma para o Diagnóstico da Xerostomia.....	67

## Índice de Tabelas

Tabela 1: Concentrações de electrólitos e proteínas no plasma e na saliva .....	28
Tabela 2: Organização do Sistema Nervoso Autónomo.....	35
Tabela 3: Diferentes características das saliva consoante os diferentes receptores estimulados .....	37
Tabela 4: Medicamentos associados à xerostomia .....	50
Tabela 5: Complicações orais da Diabetes Mellitus.....	52
Tabela 6: Critérios internacionais para o diagnóstico da síndrome de Sjögren .....	56

## Índice de Siglas

RT: Radioterapia

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SNP: Sistema Nervoso Parassimpático

Gy: Grays

IMRT: Radioterapia de Intensidade Modulada

ATP: Adenosina Trifosfato

ACh: Acetilcolina

cAMP: Monofosfato Cíclico de Adenosina

PRP: Proteínas ricas em Prolina

IgA: Imunoglobulina A

ppm: Partes por milhão

HPV: Papilomavírus humano

nm: nanómetro

ml: Mililitro

ml/min: Mililitro por minuto

RM: Ressonância Magnética

TAC: Tomografia Axial Computorizada

ADN: Ácido desoxirribonucleico

## I. Introdução

A saliva desempenha um papel fundamental na preservação da saúde oral. Qualquer alteração a este nível pode levar a complicações na cavidade oral e assim comprometer permanentemente qualidade de vida de um paciente (Turner & Ship, 2007).

A saliva é secretada pelas três grandes glândulas salivares major, a parótida, a submandibular e a sublingual, e pelas glândulas salivares minor distribuídas por toda a cavidade oral (Rouvière & Delmas, 2005). A sua secreção é controlada pelo sistema nervoso autónomo onde as glândulas major contribuem com cerca de 90% da secreção salivar total. Em repouso, a parótida secreta 20% da saliva, e quando estimulada a sua contribuição aumenta para cerca de 65% (Constanzo, 2010; Vigna de Almeida *et al.*, 2008; Mravak-Stipetic, 2012).

Esta desempenha várias funções importantes, nomeadamente na digestão, onde actua como um solvente na deglutição do bolo alimentar; na mastigação, na fala, no paladar, na protecção dentária e das mucosas e na retenção de próteses dentárias (Mese & Matsuo, 2007).

A xerostomia foi definida como “uma sensação de secura na boca, de etiologia variada, que resulta da diminuição ou da perda de fluxo salivar” (Kleinegger, 2007). Contudo, esta condição pode ou não estar associada a uma hiposalivação (Berti-Couto, *et al.*, 2012), isto é, muitos pacientes que têm boca seca não apresentam diminuições significativas do fluxo salivar (Arpin *et al.*, 2005).

A xerostomia é em geral associada a uma população mais idosa, não pela idade mas como consequência da toma regular de fármacos para outras patologias de que padece, levando a repercussões ao nível da cavidade oral. É a causa mais comum de xerostomia onde mais de 400 medicamentos causam uma diminuição da produção de saliva (Mahvash Navazesh, 2003; Turner, Jahangiri, & Ship, 2008). Os que apresentam mais tendência a produzir tal efeito, são anti-depressivos tricíclicos, benzodiazepinas, anti-histamínicos, anti-hipertensores, agentes anti-parkinsonianos, analgésicos, anti-convulsivantes, anti-eméticos, diuréticos, anti-psicóticos, entre outros (Gallardo, 2008; Guggenheimer & Moore, 2003; Aps & Martens, 2005).

Assim como a medicação muitas doenças sistémicas podem afectar as funções das glândulas comprometendo a qualidade e a quantidade de saliva secretada (Almeida *et al.*, 2012). As principais causas da xerostomia são a diabetes mellitus, a síndrome de Sjögren, e a radioterapia utilizada no tratamento de neoplasias da cabeça e do pescoço (Turner & Ship, 2007; Turner *et al.*, 2008).

Uma vez que a falta de saliva condiciona a saúde oral dos pacientes, o seu diagnóstico é fundamental, contudo pode não ser fácil pois inicialmente o paciente pode nem se aperceber que tem a doença (Guggenheimer & Moore, 2003). Cabe ao Médico Dentista fazer o diagnóstico definitivo através de uma história clínica completa, da avaliação clínica oral, estando atento aos sinais e sintomas, e de exames complementares de diagnóstico (Berti-Couto *et al.*, 2012; Kleinegger, 2007).

A xerostomia pode levar a uma série de alterações na cavidade oral, nomeadamente ao aparecimento de cáries dentárias, gengivite, halitose, doença periodontal, ulceração das mucosas, candidíase oral e dificuldade em utilizar próteses removíveis, tendo por isso um impacto negativo na qualidade de vida de um paciente (Turner *et al.*, 2008). A cárie dentária é a doença oral com maior prevalência, e é também a consequência mais comum de hipofunção salivar. Apesar de desempenhar as suas funções, muitas vezes o Médico Dentista é confrontado com consequências irreversíveis, como por exemplo cáries recorrentes, sendo forçado a enfrentar os fracassos dos tratamentos (Mahvash Navazesh, 2003).

O tratamento inicial deve ser uma abordagem etiológica e só depois iniciar uma terapêutica com estimulantes salivares. Os substitutos salivares devem ser utilizados sempre que necessário com o propósito de impedir que os sintomas se agravem e que as mucosas se deterioreem, constituindo uma terapêutica essencialmente paliativa (Turner *et al.*, 2008; Silvestre *et al.*, 2009).

Uma vez comprometida, a saúde oral pode ter repercussões a nível nutricional, físico, mental, diminuindo a qualidade de vida de um paciente. A manutenção da saúde oral de um paciente com xerostomia e/ou com diminuição do fluxo salivar constitui um desafio para o Médico Dentista, assim o objectivo deste trabalho recai sobre a importância de um diagnóstico precoce, assim como de ter os conhecimentos necessários para impor o tratamento adequado.

## II. Desenvolvimento

### 1. Embriologia e Anatomia das Glândulas Salivares

#### 1.1. Embriologia

As glândulas salivares são formadas a partir do aparelho branquial. Este é constituído por seis pares de arcos que são revestidos por endoderme no interior e por ectoderme no exterior, contudo o 1º arco branquial também tem ectoderme no seu interior que leva a formação da boca primitiva. A cada arco está associado um nervo craniano, músculos, ossos, cartilagens, tecido conjuntivo e glândulas salivares (Almeida, 2007).

Associado às glândulas major e as glândulas acessórias labiais, incisivas, palatinas, jugais e linguais anteriores está o 1º arco, as restantes glândulas da base da língua, do palato e dos pilares amigdalinos estão associadas aos outros arcos. É o facto de as glândulas estarem associadas a diversos arcos branquiais que a inervação destas também é diversa, nomeadamente pelos nervos trigémeo, facial, glossofaríngeo e vago. A sua estimulação é feita a partir de diversos estímulos (mecânicos, tácteis, proprioceptivos, nociceptivos e gustativos) (Almeida, 2007; Netter, 2007).

A morfogénese das glândulas salivares deriva de células que migraram das cristas neurais cefálicas para os arcos branquiais. É nesta fase que ocorrem anomalias crânio-faciais no desenvolvimento do embrião, quer por ausência de migração destas células, quer por agentes teratogénicos ou quer por motivos genéticos. Uma das malformações que podem ocorrer é a agenésia das glândulas salivares (Almeida, 2007).

O desenvolvimento das glândulas salivares major é feito em três etapas:

- A primeira fase é uma fase de preparação, onde são formadas as ramificações dos ductos.
- A segunda fase é onde se dá o aparecimento dos lóbulos, dos ductos, dos ácinos e das células mioepiteliais.
- A terceira fase é marcada pela maturação dos ácinos, dos ductos intercalados e do tecido conjuntivo (Holsinger & Bui, 2007)

A primeira glândula a aparecer durante a gestação é a parótida, isto é, na sétima semana de vida intra-uterina (Holsinger & Bui, 2007).

## 2.2. Anatomia das Glândulas Salivares

As glândulas salivares dividem-se em glândulas major e em glândulas minor (Martins dos Santos *et al.*, 2007). As glândulas major são constituídas pela parótida, submandibular e sublingual (Rouvière & Delmas, 2005; Cuenca Sala & Baca García, 2005; Mese & Matsuo, 2007). As glândulas minor são glândulas acessórias distribuídas por toda a cavidade oral e dividem-se em quatro grupos: as labiais, as palatinas, as jugais e as linguais, estando estas situadas na parte posterior e anterior dos bordos e anexas às papilas foliadas e circunvaladas (Costanzo, 2010; Rouvière & Delmas, 2005).

### 2.2.1. Major

As glândulas major têm todas a característica de serem em número par, e de comunicarem com a cavidade oral através dos seus canais excretores (Rouvière & Delmas, 2005) (Figura 1)

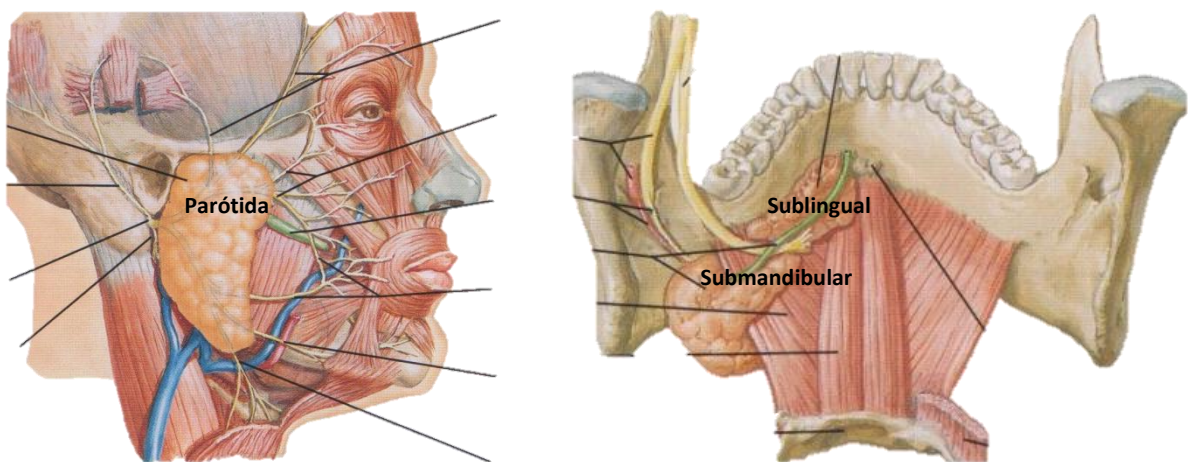


Figura 1: As Glândulas Salivares Major (adaptado de Netter, 2007)

### **2.2.1.1. Parótida**

A parótida é a glândula major com maior volume com um peso médio de 25g. Está localizada anteriormente às apófises mastóide e estilóide, posteriormente ao ramo da mandíbula e inferiormente ao canal auditivo externo. A parótida tem uma forma prismática irregular pois está situada na loca parotídea, uma escavação irregularmente triangular de base superior. Deste modo podemos dividir esta glândula em três faces (lateral, anterior e posterior), em duas extremidades (superior e inferior) e em três bordos (anterior, posterior e medial). A face lateral está coberta pela aponevrose cervical superior, que se estende anteriormente à bainha do músculo esternocleidomastoideu até à aponevrose massetéica; esta face é ligeiramente convexa ou também pode ser plana. A face anterior toma a forma de um canal vertical côncavo e relaciona-se, de fora para dentro, com o bordo posterior do masséter e a sua aponevrose, com o bordo do ramo da mandíbula, com o músculo pterigoideu medial e a sua aponevrose, com a aponevrose pterigoide (constituída pelo ligamento esfenomandibular), e por fim com uma membrana celulofibrosa (que une os ligamentos estilomandibulares e esfenomandibulares). A face posterior relaciona-se, de fora para dentro, com o bordo anterior dos músculos esternocleidomastoideu, digástrico, estilohioideu e estiloglosso, estes estando unidos entre si por uma aponevrose que está reforçada pelos ligamentos estilomandibular e estilohioideu. A parótida tem dois prolongamentos posteriores, um entre o músculo digástrico e a apófise estilóide e outro entre o digástrico e o músculo esternocleidomastoideu. A extremidade superior está relacionada com o canal auditivo externo e com a articulação temporomandibular; a extremidade inferior repousa sobre um septo fibroso, o septo intersubmandibuloparotídeo, que separa a parótida da glândula submandibular. O bordo anterior está relacionado com a face lateral do músculo masséter e deste emerge o canal excretor, o canal parotidiano. É frequente existir nesta face uma prolongação massetéica, que pode dividir a massa glandular e assim formar uma glândula parótida acessória. O bordo posterior está intimamente relacionado com o bordo anterior do esternocleidomastoideu, e o finalmente o bordo medial segue o ligamento estilomandibular (Rouvière & Delmas, 2005).

A parótida está intimamente relacionada com uma série de vasos e nervos intraparotídeos que a atravessam. De um plano superficial para um plano profundo, está

o nervo facial, a veia jugular externa, a veia retromandibular, a artéria carótida externa, o nervo auriculotemporal (VIII par craniano) e numerosos vasos linfáticos superficiais e profundos (Rouvière & Delmas, 2005; Holsinger & Bui, 2007).

O nervo facial, sétimo par craniano, é um nervo misto formado por duas raízes: uma motora, o nervo facial propriamente dito, e outra sensitiva, o nervo intermediário. Esta glândula é dividida por este nervo em dois lobos, um superficial e outro profundo (Holsinger & Bui, 2007; Almeida, 2007). O lobo superficial é lateral ao nervo facial, e o profundo é medial a este, estando localizado entre a apófise mastóide do temporal e o ramo ascendente da mandíbula (Holsinger & Bui, 2007). Estas duas estruturas estão intimamente relacionadas pois desenvolveram-se na mesma área morfogénica (Almeida, 2007). O nervo facial tem origem na protuberância e sai do crânio pelo buraco estilomastoideu, passa pela apófise estilóide e penetra na parótida entre os dois músculos digástrico e estilohioideu. Depois dirige-se para a frente e para baixo, cruza a artéria carótida externa, onde se divide e dá origem aos seus ramos terminais: temporofacial e cervicofacial. A maioria dos tumores benignos está localizada no lobo superficial e podem ser removidos por uma parotidectomia superficial (Holsinger & Bui, 2007; Rouvière & Delmas, 2005).

O canal parotidiano tem cerca de 3 mm de diâmetro e 4 cm de comprimento, parte do bordo anterior da glândula, o seu trajecto é horizontal (linha imaginária do tragus ao bordo inferior da asa do nariz) acompanhado superiormente pela artéria transversa da cara. Ao chegar ao bordo anterior do músculo masséter, o conduto dirige-se medialmente passando pela face anterior do corpo adiposo da região jugal, atravessando em seguida o músculo bucinador e abrindo-se na cavidade oral ao nível da face vestibular do segundo molar superior num orifício oblíquo (Almeida, 2007; Rouvière & Delmas, 2005; Martins dos Santos *et al.*, 2007).

A vascularização desta glândula é feita através da artéria carótida externa e da artéria auricular posterior, e a drenagem é feita para a veia jugular externa e para a veia retromandibular. A inervação é feita através do nervo auriculotemporal, do ramo auricular maior do plexo cervical e do simpático anexo à artéria carótida. (Rouvière & Delmas, 2005; Martins dos Santos *et al.*, 2007).

### 2.2.1.2. Submandibular

A glândula submandibular também chamada submaxilar é a segunda maior glândula e está situada na porção lateral da região suprahióideia, tem o formato de uma amêndoa e pesa em média 7g. Situa-se na loca submandibular, entre a face medial da mandíbula e os músculos suprahióideus, e entre a face lateral da base da língua e a faringe (Martins dos Santos *et al.*, 2007).

É dividida em três faces (lateral superior, lateral inferior e profunda), três bordos (lateral, superior e inferior) e duas extremidades (anterior e posterior). A face lateral superior está relacionada com a fossa submandibular, depressão existente na mandíbula, e relaciona-se com o pterigoideu medial atrás. A face lateral inferior é coberta pelo platisma, pela aponevrose cervical superficial e pela pele. A face profunda (medial) está relacionada posteriormente com a parede posterior da faringe e com o músculo estiloglosso; e anteriormente com os músculos digástrico, milohióideu e hioglosso, assim como com o nervo hioglosso e com a artéria lingual. O seu bordo lateral coincide com o bordo inferior da mandíbula; o bordo inferior é convexo e pode ultrapassar a o osso hióide; e o bordo superior está limitado anteriormente pelo músculo milohióideu e atrás pela mucosa do sulco alvéolo-lingual. O nervo lingual passa entre esta mucosa e a glândula. Quanto às extremidades das glândulas, a extremidade anterior é posterior ao ventre anterior do músculo digástrico; enquanto a extremidade posterior está relacionada com o septo intermaxiloparotidiano, que separa a parótida da submandibular (Martins dos Santos *et al.*, 2007; Rouvière & Delmas, 2005).

O seu canal excretor, o canal submandibular, tem cerca de 2 a 3 mm de diâmetro e 4 a 5 cm de comprimento. Este parte da face medial da glândula e dirige-se para diante terminando no pavimento da boca de cada lado do freio lingual (Rouvière & Delmas, 2005).

A submandibular relaciona-se com a artéria e veia facial, com os gânglios linfáticos submandibulares, com o nervo lingual, com o gânglio submandibular. A artéria facial rodeia a glândula. Uma das características desta glândula é que esta apresenta um prolongamento anterior, ou seja, está dividida anteriormente em duas porções: uma medial ao músculo milohióideu e outra lateral que é bastante mais volumosa e é considerada a glândula propriamente dita (Martins dos Santos *et al.*, 2007).

### 2.2.1.3. Sublingual

Situada no pavimento da boca está a glândula sublingual que é aplanada transversalmente e afilada nas suas extremidades, pesa cerca de 3g e tem um comprimento de cerca 3cm (Martins dos Santos *et al.*, 2007). É dividida em duas faces (lateral e medial), em dois bordos (superior e inferior) e duas extremidades (anterior e posterior). A face medial relaciona-se com o canal submandibular, com o nervo lingual e com os músculos genioglosso e longitudinal inferior da língua. A face lateral está associada com a fossa submandibular e com o músculo milohioideu. O bordo inferior acompanha o músculo geniohioideu e o bordo superior é recoberto pela mucosa do sulco alvéolo-lingual. Quanto às suas extremidades, a posterior está intimamente relacionada com a glândula submandibular, e a anterior com a sínfise mandibular e com a glândula do lado contrário (Rouvière & Delmas, 2005).

Esta glândula possui vários canais excretores, os canais sublinguais menores cerca de 15 a 30 canais, e o canal sublingual maior que é o canal principal e o mais volumoso parte da face medial da glândula, contorna o canal submandibular, e abre-se na cavidade oral na carúncula sublingual (Martins dos Santos *et al.*, 2007).

Esta é irrigada pela artéria sublingual, a drenagem venosa é feita para as veias profundas da língua, e a drenagem linfática para os gânglios submandibulares e os da cadeia jugular interna. Quanto a inervação é feita através do nervo sublingual, ramo do nervo lingual (Martins dos Santos *et al.*, 2007).

### 2.2.2. Minor

As glândulas minor encontram-se por toda a cavidade oral e orofaringe, em grande número, isto é, existem cerca de 450 a 750 (Aps & Martens, 2005), e com cerca de 1 a 5 mm de diâmetro (Holsinger & Bui, 2007). Estão divididas em quatro grandes grupos: palatinas, linguais, labiais e jugais. As palatinas estão situadas na abóbada palatina; as labiais na face interna dos lábios; as jugais na mucosa jugal, tomando o nome de glândulas molares quando próximas destes dentes; e as linguais situadas por toda a língua, e divididas em subgrupos: as que estão próximas das papilas circunvaladas e foliadas, as dos bordos laterais e as da face inferior junto ao vértice (glândulas linguais anteriores) (Rouvière & Delmas, 2005; Martins dos Santos *et al.*, 2007).

## 2. Histologia das Glândulas Salivares

As glândulas salivares maior estão situadas fora da cavidade oral e comunicam com esta através de ductos, por onde é secretada saliva. A cada glândula está associado um ducto principal: o canal parotidiano, o canal de submandibular e o canal sublingual (Aps & Martens, 2005). Estas reagem em resposta a estímulos físicos, químicos e psicológicos controlados pelo SNA (Young *et al.*, 2006). Cada glândula é rodeada por uma cápsula de tecido conjuntivo rico em fibras de colagénio. Desta partem septos interlobulares que dividem a glândula por lóbulos (Gartner & Hiatt, 2011; Mescher, 2013) (Figura 2). O sistema neurovascular entra por uma zona chamada hilo onde dá ramificações para o resto da glândula (Gartner & Hiatt, 2011; Mescher, 2013).

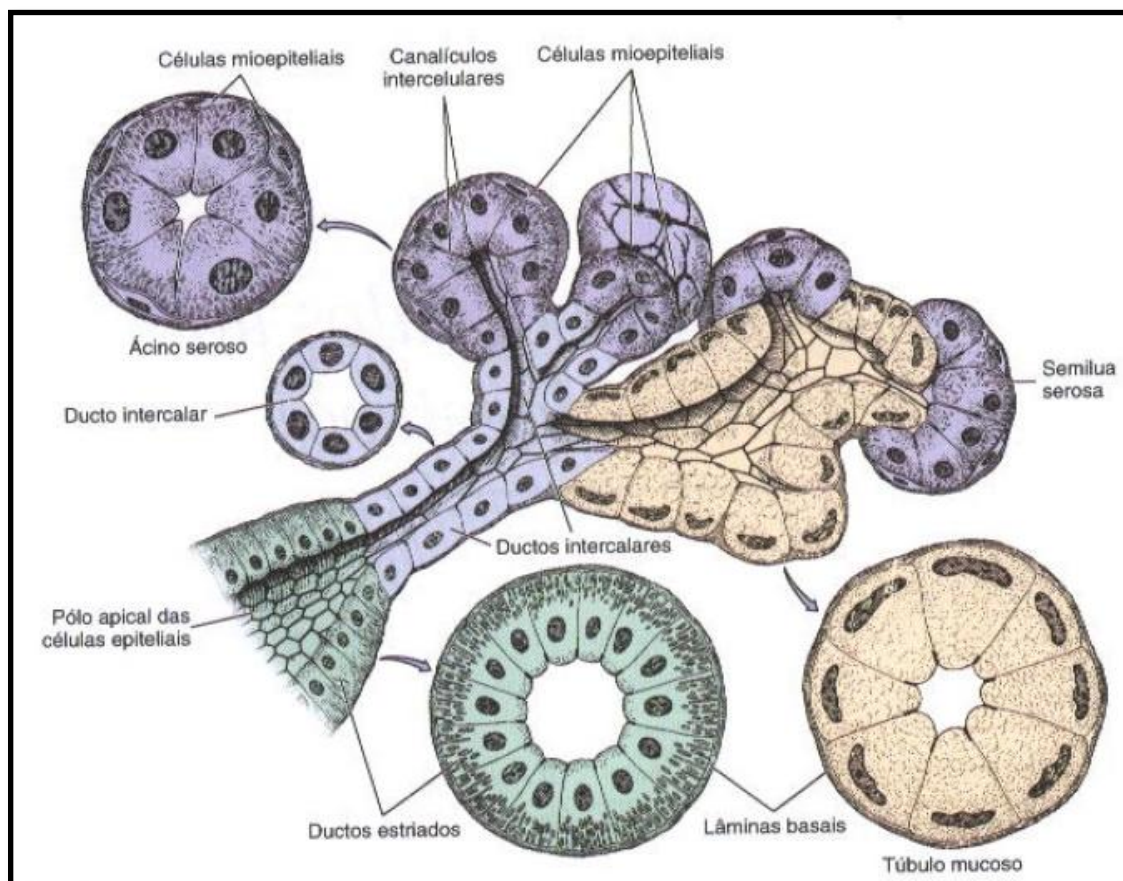


Figura 2: Estrutura da uma Glândula Salivar, neste caso da Submandibular (adaptado de Mescher, 2013)

## 2.1. Os Ácinos, Unidades Secretoras

Relativamente à estrutura interna das glândulas, estas são compostas por unidades glandulares constituídas por células secretoras, chamadas ácinos, e por ductos excretores, intercalados e estriados. Os ácinos são unidades pequenas que têm a forma de um saco e situam-se no final de cada ducto (Eroschenko, 2008).

Existem dois tipos de células nos ácinos, as serosas e as mucosas (Figura 3). As células serosas estão dispostas em forma de pirâmide, têm um núcleo arredondado, localizado no terço basal da célula, os seus grânulos de secreção acumulam-se na zona apical do citoplasma. O produto excretado é um fluido claro, pouco viscoso, rico em proteínas essencialmente composto por água, electrólitos e enzimas, nomeadamente, amilase e lipase salivar. As células mucosas são muito semelhantes às serosas mas contêm no seu interior grânulos grandes e pouco corados com mucinogénio que quando libertado, torna-se hidratado e toma a forma de mucina. Existem também ácinos mistos constituídos pelos dois tipos de células que têm a forma característica de meia-lua, em que a célula serosa envolve a célula mucosa (Eroschenko, 2008; Lopes et al., 2008; Gartner & Hiatt, 2011; Mescher, 2013).

Existem também células mioepiteliais à volta dos ácinos e dos ductos, e desempenham um papel importante no transporte dos produtos de secreção para dentro e no interior dos túbulos (Eroschenko, 2008; Mescher, 2013).

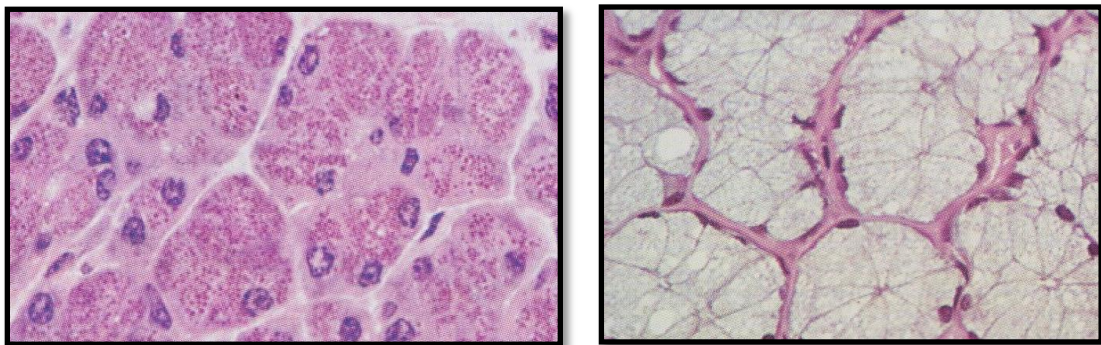


Figura 3: Imagens histológicas de ácinos serosos (esquerda) e de ácinos mucosos (direita) (adaptado de Kierszenbaum, 2002)

## **2.2. Os Ductos, Unidades Excretoras**

Os ductos intercalares ligam os ácinos aos ductos estriados. São os ductos mais pequenos e estreitos das glândulas, são revestidos por epitélio cubóide e podem ter à sua volta células mioepiteliais. (Eroschenko, 2008; Mescher, 2013). Os ductos estriados são revestidos por epitélio simples pavimentoso e fundem-se formando ductos intralobulares excretoras que apresentam tecido conjuntivo em seu redor e um epitélio pavimentoso estratificado (Eroschenko, 2008).

Cada glândula produz um tipo de saliva característico. A parótida secreta unicamente saliva serosa, a sublingual maioritariamente saliva mucosa e a submandibular maioritariamente saliva serosa. Quanto à saliva das glândulas minor é saliva mucosa (Aps & Martens, 2005; Mescher, 2013).

## **2.3. A Glândula Parótida**

A parótida é uma glândula serosa classificada como tubulo-acinar composta, que tem a característica de ser exclusivamente constituída por células serosas. As células serosas secretam grânulos ricos em  $\alpha$ -amilase, enzima de extrema importância na digestão dos hidratos de carbono e são abundantes em proteínas ricas em prolina com propriedades protectoras. A quantidade de grânulos produzidos varia segundo a actividade da glândula. Esta é revestida por uma cápsula de onde surgem numerosos septos interlobulares de tecido conjuntivo criando diferentes lóbulos, dividindo assim a glândula e de onde emergem artérias, veias e ductos interlobulares. Pode-se encontrar igualmente presentes nesta glândula, células mioepiteliais, circundando os ácinos; e numerosas células de tecido adiposo, bastante mais claras e redondas que os ácinos serosos. O processo de secreção dá-se da seguinte forma: os ácinos secretam os grânulos de secreção para os ductos intercalares, depois passam pelos ductos estriados, que têm maior diâmetro, e em seguida para os ductos intralobulares excretórios situados dentro dos lóbulos glandulares, e só depois chegam aos ductos de maior calibre, os interlobulares, no tecido conjuntivo que circunda a glândula (Eroschenko, 2008; Mescher, 2013).

## 2.4. A Glândula Submandibular

A submandibular é também uma glândula tubulo-acinar composta, mas tem a característica de ser mista com predominância serosa, ou seja, têm ácinos serosos e mucosos, contudo os serosos predominam. Esta glândula produz cerca de dois terços da quantidade total de saliva produzida. Os ácinos serosos são muito semelhantes aos da parótida, porém são mais pequenos; os ácinos mucosos apresentam um diâmetro bastante maior e podem ter variações de forma e tamanho. Uma das grandes diferenças entre eles, é a cor, os mucosos são muito claros e o seu núcleo é mais achatado. Os ácinos mistos são caracterizados por um ácino seroso rodear um ácino mucoso, tomando assim a forma de uma meia-lua. Além disso, possuem a particularidade de segregarem, para além a  $\alpha$ -amilase e proteínas ricas em prolina (como na parótida), outras enzimas como a lisozima de extrema importância na hidrólise bacteriana (Eroschenko, 2008; Mescher, 2013).

## 2.5. A Glândula Sublingual

A sublingual é a mais pequena das três glândulas e também é uma glândula mista onde predominam ácinos mucosos que são maiores e mais claros. Contudo a pequena quantidade presente de ácinos serosos faz com que na sua secreção também haja amilase e lisozima. A grande diferença entre as outras glândulas são os ductos, os ductos intercalares podem estar ausentes ou serem bastante mais pequenos, e em vez de ductos estriados, a sublingual é mais prevalente em ductos excretores intralobulares e abundante em tecido conjuntivo interlobular (Eroschenko, 2008; Mescher, 2013). Juntamente com as glândulas minor estas contribuem para 80% das secreções mucosas em 24h (Ekström *et al.*, 2012)

## 2.6. As Glândulas Minor

As glândulas minor são caracterizadas por serem glândulas mucosas. Contudo as glândulas linguais posteriores, chamadas glândulas de Von Ebner's, que estão situadas perto das papilas circunvaladas e foliadas são glândulas do tipo seroso. Apesar do seu contributo ser minor na totalidade de saliva estas são as únicas glândulas que secretam saliva espontaneamente (Ekström *et al.*, 2012)

### 3. Fisiologia Salivar

De modo a compreender como se procede o mecanismo de secreção salivar e como este é regulado, é essencial conhecer igualmente a composição salivar.

#### 3.1. Composição da Saliva

A saliva é um líquido incolor, transparente, insípido, aquoso, estéril, com baixa viscosidade composto essencialmente por 99,6% de água, e a restante percentagem é composta por compostos orgânicos e inorgânicos (Gallardo, 2008; Cuenca Sala & Baca García, 2005). Segundo Guyton & Hall (2011), a secreção salivar diária é de 800 mL a 1,5 L, sendo que o valor médio é de 1 litro e o seu pH varia entre 6 e 7. Cerca de 93% da saliva é produzida pelas glândulas major, e apenas 7% por um grande número de glândulas menores (Cuenca Sala & Baca García, 2005). Em repouso, as glândulas major contribuem com cerca de 90% da secreção de saliva, onde a parótida secreta 20% da saliva, a submandibular 65 a 70%, a sublingual 7 a 8% e as minor menos de 10% (Vigna de Almeida et al., 2008). Quando estimulada a contribuição da parótida aumenta para cerca de 65%, a submandibular desce para 20 a 30%, sublingual cerca de 6% e as minor 5% (Mravak-Stipetic, 2012).

A saliva total é constituída por uma mistura complexa de fluidos com diferentes origens, ou seja, na grande maioria por fluidos secretados pelas glândulas salivares, mas também por transudado periodontal proveniente do fluido crevicular, exsudados nasofaríngeos, microrganismos, restos alimentares, produtos orgânicos da descamação da mucosa, células sanguíneas e vestígios de fármacos (Cuenca Sala & Baca García, 2005; Aps & Martens, 2005; Almeida, 2007; Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

A saliva contém sistemas tampão, que neutralizam os ácidos formados durante o metabolismo de hidratos de carbono bacterianos, e minerais para a remineralização do esmalte dentário. Contém também anticorpos, principalmente de IgA secretora, importante nos sistemas de defesa das membranas das mucosas, assim como substâncias antimicrobianas, tais como a lisozima, que é bactericida, e a lactoferrina, que tem um efeito bacteriostático. (Almstahl, Wikström, 1999). A IgA tem um papel importante na protecção contra as cáries dentárias (Tschope *et al.*, 2010).

A saliva é constituída tanto por elementos inorgânicos como por elementos orgânicos (Dodds *et al.*, 2005).

### 3.1.1. Compostos Inorgânicos

Segundo Aps & Martens (2005), de maneira a compreender a composição inorgânica da saliva é necessário entender os processos de secreção e de reabsorção de electrólitos que existe nos ácinos, que começa por ser um fluido isotónico, percorrendo os ductos onde acaba sendo hipótónico em relação ao plasma. Existe uma troca activa de sódio, cloro, bicarbonato e potássio deste modo as concentrações de electrólitos nos ácinos e nos ductos são diferentes. Os electrólitos mais abundantes encontrados na saliva são o sódio, o potássio, o cloro e o bicarbonato; enquanto os menos abundantes são o cálcio, o magnésio e o fosfato (Tabela 1).

	Plasma	Saliva não estimulada	Saliva estimulada
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	145	5	20-80
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4	22	20
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	2,2	1-4	1-4
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	120	15	30-100
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	25	5	15-80
Fosfato (mmol/l)	1,2	6	4
Mg <sup>2+</sup> (mmol/l)	1,2	0,2	0,2
SCN <sup>-</sup> (mmol/l)	<0,2	2,5	2
NH <sub>3</sub> (mmol/l)	0,05	6	3
(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO (mmol/l)	2-7	3,3	2-4
Protéínas (g/l)	70	3	3

Tabela 1: Concentrações de electrólitos e proteínas no plasma e na saliva (adaptado de Aps & Martens, 2005)

Os compostos que mais importância têm são os fosfatos, os fluoretos e o cálcio. (Cuenca Sala & Baca García, 2005). O cálcio e os fosfatos mantêm a integridade da superfície dentária (Dodds *et al.*, 2005). Provenientes das parótidas, os fosfatos participam na formação de sais nas superfícies dentárias. Graças à sua grande afinidade pelo Ca<sup>2+</sup> presente na saliva, os fluoretos têm uma acção de remineralização o que

impede a formação de lesões de cárie, uma vez que permite a formação de fluorapatite, constituinte muito mais resistente que a hidroxiapatite (Cuenca Sala & Baca García, 2005). O cálcio é proveniente essencialmente da glândula submandibular uma vez que esta tem mais cálcio nos seus constituintes, o que contribui para que a formação de cálculos salivares seja mais frequente na submandibular (Almeida, 2007; Cuenca Sala & Baca García, 2005).

### 3.1.2. Compostos Orgânicos

Os compostos orgânicos da saliva desempenham diversas funções biológicas com particular importância na saúde oral, tais como, acção enzimática, recobrimento dos tecidos orais e protecção dos tecidos orais. (Dodds *et al.*, 2005; Satoh-Kuriwada *et al.*, 2009). Os de maior importância são os factores imunológicos, os microrganismos da flora bacteriana e as proteínas (Almeida, 2007). Os compostos orgânicos são divididos em dois grupos, as proteínas de origem acinar e as proteínas de origem não acinar. As primeiras são amilases, lipases, glicoproteínas mucosas, proteínas ricas em prolina (PRP), estaterina que é uma proteína rica em tirosina, proteínas ricas em histatina e peroxidase. Quanto às proteínas de origem não acinar são a lisozima, a imunoglobulina A, factores de crescimento e peptidos regulatórios (Satoh-Kuriwada *et al.*, 2009).

As PRP contêm cerca de 35 a 40% de prolina, comprometem quase 70% do teor proteico da secreção salivar da parótida, e estão divididas em três grupos segundo o seu grau de glicosilação: as acídicas, as básicas e as PRP glicosiladas básicas. Os restantes 30% são ocupados quase na totalidade por amilases, lisozimas, peroxidases, lactoferrinas e IgA são considerados constituintes relativamente minor (Dodds *et al.*, 2005; Satoh-Kuriwada *et al.*, 2009).

As lisozimas, as lactoferrinas, as peroxidases, as PRP's, as estaterinas, as cistatinas, as histatinas e as aglutininas desempenham um papel importante na função antimicrobiana da saliva. As lisozimas são capazes de hidrolisar a parede celular de algumas bactérias, e por serem catiónicas conseguem activar auto-lisinas bacterianas capazes de destruir os constituintes da parede celular. Contudo as bactérias gram-negativas são mais resistentes. As lactoferrinas ligam-se aos iões ferro livres na saliva causando um efeito bactericida e bacteriostático sobre os microrganismos que necessitam de ferro para sobreviver, como o *Streptococcus Mutans*. As peroxidases actuam como catalisador da reacção de oxidação do ião tiocianato em hipotiocianato,

uma potente substância antimicrobiana. As estaterinas inibem a deposição de cálcio e de fosfato, e juntamente com as PRP's inibem o crescimento de cristais de hidroxiapatite. As histatinas são potentes inibidores do crescimento de *Candida Albicans* e neutralizam os lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas. Assim têm efeitos bactericidas e fungicidas uma vez que ocorre uma união às membranas dos microrganismos destruindo a sua arquitectura e alterando a sua permeabilidade. (Vigna de Almeida *et al.*, 2008; Dodds *et al.*, 2005).

As mucinas são o principal constituinte orgânico da saliva submandibular e sublingual (Dodds *et al.*, 2005). Existem 2 tipos de mucinas, as MG1 que constituem cerca de 30% das mucinas salivares, têm elevado peso molecular recobrem os tecidos duros e moles proporcionando lubrificação, e as MG2 que constituem 70% são de baixo peso molecular recobrimo apenas os tecidos moles e facilitam a remoção bacteriana da cavidade oral (Cuenca Sala & Baca García, 2005; Mese & Matsuo, 2007; Busch & Borda, 2009). O seu elevado grau de glicosilação e o seu poder de lubrificação previnem que as mucosas se tornem ressequidas. (Dodds *et al.*, 2005). A produção de muco é essencial à manutenção da integridade epitelial e à defesa não imunológica do organismo, as MG1 têm um poder lubrificante superior e aderem às superfícies protegendo-as enquanto as MG2 interagem com os microrganismos. Há evidências de que as mucinas interagem com microrganismos específicos, formando uma matriz protectora juntamente com lactoferrina, lisozima e IgA, e que indivíduos mais susceptíveis à formação de cáries apresentaram níveis de MG2 mais baixos (Busch & Borda, 2009). No que diz respeito à xerostomia, a qualidade da saliva secretada, especialmente a mucina, tem um papel mais importante que a quantidade (Mandel & Wotman, 1994, citada por Almeida *et al.*, 2012).

### **3.1.3. Microbiologia**

Por muito saudável que um paciente seja a existência de microrganismos é permanente, e portanto existe uma flora dita normal, nomeadamente nas mucosas da cavidade oral (Brooks *et al.*, 1998). A cavidade oral é o único local do corpo onde tecidos duros, os dentes, estão expostos ao meio externo e tendo uma enorme variedade de superfícies: mucosa jugal e vestibular, palato, língua e pavimento da boca torna-se um local propício à colonização bacteriana. Além disso, alterações ambientais como a

temperatura, o pH, a disponibilidade de oxigênio e a dieta também podem influenciar a colonização. (Lamont *et al.*, 2006). A saliva serve como sistema de distribuição de microorganismos nestas superfícies (Boonanantanasarn & Gill, 2011). Os microorganismos podem ser classificados em dois grupos: os residentes que são permanentes e repostos intrinsecamente, e os transitórios que surgem através do meio ambiente durante horas ou dias e que se podem tornar patogênicos. Se a flora residente não se mantiver intacta, os microorganismos transitórios podem proliferar e gerar uma patologia (Brooks *et al.*, 1998).

As mucosas da cavidade oral e da faringe são quase sempre estéreis até ao nascimento contudo passadas umas horas já existe existência de estreptococcus viridians. Ao longo da vida surgem estafilococos aeróbios e anaeróbios, diplococos gram-negativos, difeteróides e lactobacilos, assim que erupcionam os primeiros dentes aparecem espiroquetas anaeróbias, *Prevotella* (especialmente *P.melaninogenicus*), espécies de *Fusobacterium*, espécies de *Rothia* e de *Capnocytophaga*, vibriões anaeróbios e lactobacilos. São encontradas espécies de *Actinomyces* nas gengivas adultas. Infecções periodontais envolvem geralmente *Prevotella melaninogenicus*, *Fusobacterium* e peptoestreptococos. (Brooks *et al.*, 1998).

Assim, os grandes grupos de bactérias presentes na cavidade oral são: *Spirochetes* (*Treponemas*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium*), *Actinobacteria* (*Corynebacterium*, *Rothia* e *Actinomyces*), *Firmicutes* (*Streptococcus*, *Veillonellaceae* e *Granulicatella*), *Proteobacteria* (*Neisseria*, *Haemophilus*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Capnocytophaga* e *Porphyromonas*) (Boonanantanasarn & Gill, 2011; Lamont, Burne, Lanrz, & Leblanc, 2006). Nos dentes são encontrados *Streptococcus mitis*, *sanguis*, *oralis* e *gordonii* assim como *Veillonellae* e *Actinomyces*, na língua *Streptococcus salivarius* e *mitis* (Lamont *et al.*, 2006)

## **3.2. Mecanismo de Secreção Salivar**

### **3.2.1. Estrutura das Glândulas**

Cada glândula tem o aspecto de um “cacho de uvas”, onde cada uva corresponde a um ácino (Costanzo, 2010). O número de ácinos tem tendência a diminuir com a idade,

contudo isto não é linear e varia de individuo para individuo (Aps & Martens, 2005). Cada ácino é um ducto sem fim, como que um beco sem saída, onde existem dois tipos de células: as células acinares que rodeiam o ácino e o ducto intercalado; e as células do ductais que rodeiam o ducto estriado.

Numa primeira fase existe a chamada saliva inicial composta por iões, água, enzimas e muco que é produzida nas células acinares passando no ducto intercalar. Apenas quando chega ao ducto estriado iniciam-se uma série de modificações nas concentrações dos constituintes salivares ao nível das células ductais e a saliva inicial torna-se na saliva final (Figura 4). Existem igualmente células mioepiteliais ao longo dos ductos que quando estimuladas por um impulso nervoso contraem e ejectam saliva para a cavidade oral. (Costanzo, 2010; Silbernagl & Despopoulos, 2009).

### **3.2.2. Formação de Saliva**

A formação da saliva é feita em duas fases. Numa primeira fase as células acinares produzem uma saliva inicial que é isotónica e muito semelhante ao plasma em termos de concentrações de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$ . Numa segunda fase esta saliva é modificada nos ductos numa saliva secundária ou final que é hipotónica (i.e., baixa osmolaridade). Os mecanismos em questão são complexos e implicam uma série de trocas de electrólitos entre o lúmen do ducto e a corrente sanguínea. Trocas  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  e  $\text{H}^+/\text{K}^+$  dão-se na membrana interna do ducto, e trocas ATP dependentes de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  assim como canais de  $\text{Cl}^-$  dão-se na membrana externa (Figura 4). Existe uma absorção bastante elevada de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Cl}^-$  o que leva a que estes se encontrem em menores concentrações na saliva do que no plasma, e uma secreção de  $\text{K}^+$  e de  $\text{HCO}_3^-$  que leva a que estes estejam em maiores concentrações na saliva. Contudo, a concentração desta absorção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  é bastante mais elevada do que a concentração do que é secretado de  $\text{K}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ . Além disso as células dos ductos são impermeáveis à água, e esta não é absorvida com o soluto, tornando-a assim hipotónica. Em suma, em relação ao plasma, esta saliva final tem concentrações elevadas de potássio  $\text{K}^+$  e de bicarbonato  $\text{HCO}_3^-$  e baixas concentrações de sódio  $\text{Na}^+$  e de cloro  $\text{Cl}^-$  (Costanzo, 2010; Silbernagl & Despopoulos, 2009; Aps & Martens, 2005).

Em situações onde existe menos quantidade de água disponível no corpo, como febre ou diarreia, o mecanismo de trocas fica comprometido levando assim a uma diminuição no volume de saliva, e a xerostomia (Aps & Martens, 2005).

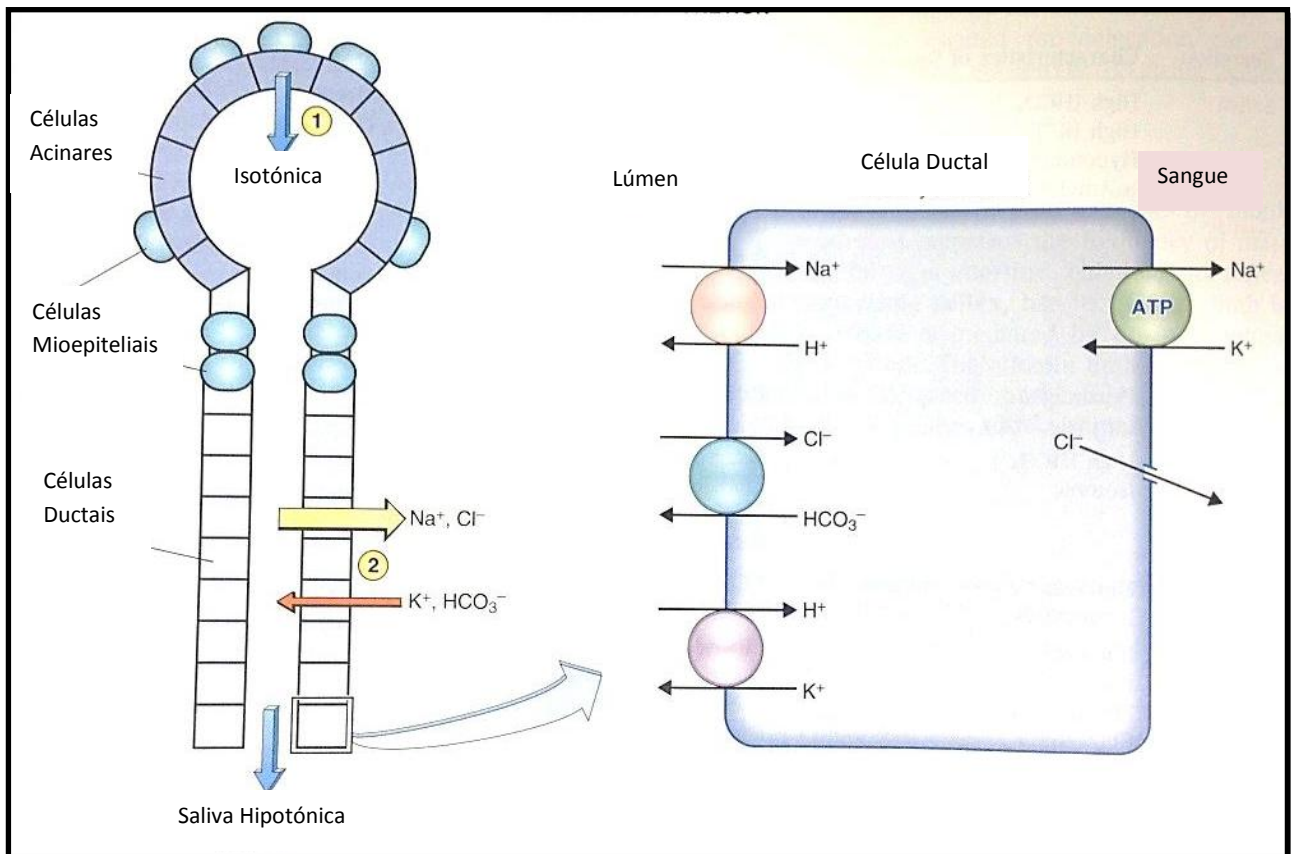


Figura 4: Mecanismo de Secreção Salivar: a saliva inicial é produzida pelos ácinos (1) e de seguida é modificada pelas células ductais (2), ATP: adenosina trifosfato (adaptado de Costanzo, 2010)

### 3.2.3. Regulação da Secreção Salivar

Existem factores que tanto diminuem como aumentam o fluxo salivar. Além de existirem factores como o olfacto, a mastigação, o paladar, a dor, as hormonas gestacionais e os medicamentos simpaticomiméticos e parassimpaticomiméticos que têm uma influência positiva no fluxo salivar; outros como o stress, as hormonas da menopausa e os medicamentos anticolinérgicos e anti-adrenérgicos têm o efeito oposto, diminuem o fluxo salivar (Aps & Martens, 2005) (Figura 6). A concentração de electrólitos disponíveis e o volume produzido de saliva é também influenciado pela hora do dia, devido ao ciclo circadiano (Aps & Martens, 2005).

A secreção salivar é controlada pelo SNA que desempenha um papel muito importante (Aps & Martens, 2005; Costanzo, 2010; Mese & Matsuo, 2007). O SNA é um sistema involuntário que controla os órgãos internos, nomeadamente as glândulas salivares, que é constituído pelo sistema nervoso simpático (SNS) e pelo sistema nervoso parassimpático (SNP), estes dois sistemas completam-se no funcionamento dos órgãos (Costanzo, 2010; Rouvière & Delmas, 2005).

Cada um destes sistemas é composto por neurónios pré-ganglionares, cujos axónios fazem sinapse com os corpos celulares dos neurónios pós-ganglionares, que por sua vez fazem sinapse com os órgãos efectores. Todos os neurónios libertam um neurotransmissor, tomando o seu nome. Os neurónios pré-ganglionares apenas libertam acetilcolina (ACh) e por isso são chamados neurónios colinérgicos, assim em ambos os sistemas simpático e parassimpático apenas existem neurónios colinérgicos. Quanto aos neurónios pós-ganglionares, estes tanto podem ser colinérgicos ou adrenérgicos onde libertam norepinefrina, mas na maioria são colinérgicos (Costanzo, 2010) (Figura 5).

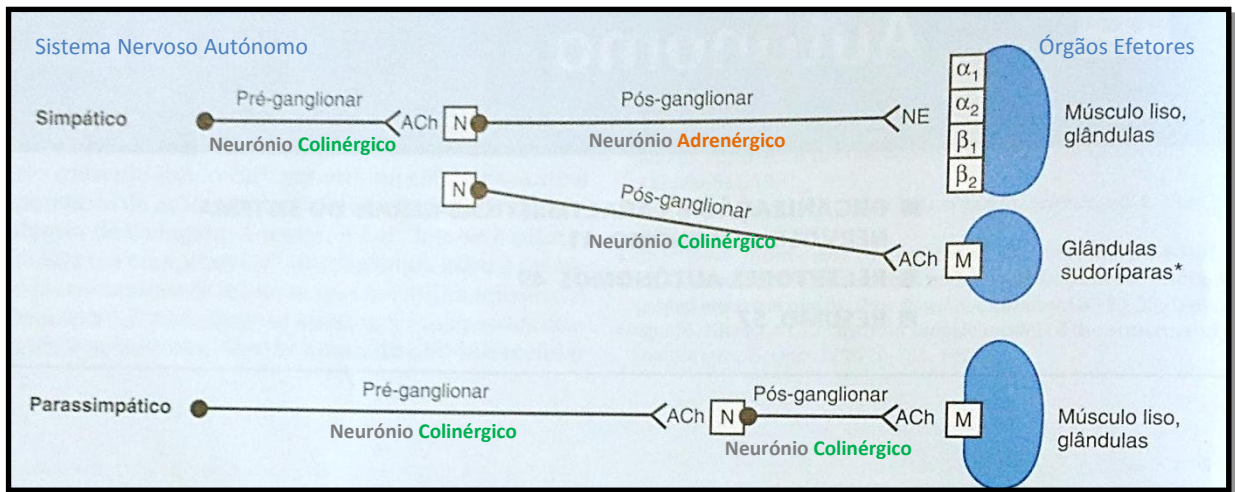


Figura 5: Organização do Sistema Nervoso Autônomo (adaptado de Silbernagl & Despopoulos, 2009) (ACh: Acetilcolina; M: Receptor Muscarínico; N: Receptor Nicotínico; \* as glândulas sudoríparas têm inervação colinérgica)

Quanto à terminologia destes dois sistemas, esta difere pois os neurónios pré-ganglionares têm origens diferentes. No SNS, têm origem na medula toracolombar, ou seja nos segmentos T1 a L3 da medula espinal, enquanto no SNP, os neurónios têm origem no tronco cefálico e na medula sacral nos segmentos S2 a S4 (Costanzo, 2010) (Tabela 2).

Uma vez que os gânglios simpáticos localizam-se próximos da medula ou seja do sistema nervoso central, o comprimento dos axónios pré-ganglionares é curto, enquanto o comprimento dos pós-ganglionares é bastante maior. Por outro lado, os neurónios parassimpáticos situam-se perto dos órgãos efectores, por este motivo, os axónios dos neurónios pós-ganglionares são curtos e os pré-ganglionares longos (Costanzo, 2010).

Características	S.N. Simpático	S.N. Parassimpático
<b>Origem nos neurónios pré-ganglionares</b>	Segmentos T1-L3 da medula espinal	Núcleos dos pares craneanos III, VII, IX e X; segmentos S2-S4 da medula espinal
<b>Localização do gânglio autónomo</b>	Para-vertebral e vertebral	Dentro ou próximo dos órgãos efectores
<b>Comprimento dos axónios pré-ganglionares</b>	Curto	Longo
<b>Comprimento dos axónios pós-ganglionares</b>	Longo	Curto
<b>Órgãos efectores</b>	Músculo liso Músculo cardíaco Glândulas	Músculo liso Músculo cardíaco Glândulas
<b>Tipo de neurotransmissor e receptor no gânglio</b>	Acetilcolina	Acetilcolina
<b>Neurotransmissor no órgão effector</b>	Norepinefrina (excepto glândulas sudoríparas que é ACh)	Acetilcolina
<b>Tipos de receptores em órgãos efectores</b>	$\alpha_1$ , $\alpha_2$ , $\beta_1$ e $\beta_2$	Muscarínico

Tabela 2: Organização do Sistema Nervoso Autónomo (adaptado de Costanzo, 2010)

Os órgãos efectores tanto podem ter receptores alfa  $\alpha_1$ , alfa  $\alpha_2$ , beta  $\beta_1$  e beta  $\beta_2$  ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ ) que são inervados pelos neurónios adrenérgicos simpáticos; tanto podem ter receptores muscarínicos inervados pelos colinérgicos (Costanzo, 2010).

A secreção salivar é controlada quer pelo SNP quer pelo SNS, que neste caso actuam em sinergia, mas para outros órgãos podem actuar de forma alterada, contudo o parassimpático tem uma acção mais dominante. O simpático aumenta a secreção salivar actuando sobre os receptores  $\beta_1$  e o parassimpático pelos receptores muscarínicos (Costanzo, 2010) (Figura 6). A secreção é estimulada quer pelo simpático quer pelo parassimpático, mas a sua secreção salivar é diferente em constituição e em volume (Aps & Martens, 2005). A sua acção recai sobre as células acinares e ductais, onde vai haver contracção das células mioepiteliais e por isso estimulação da secreção salivar (Costanzo, 2010).

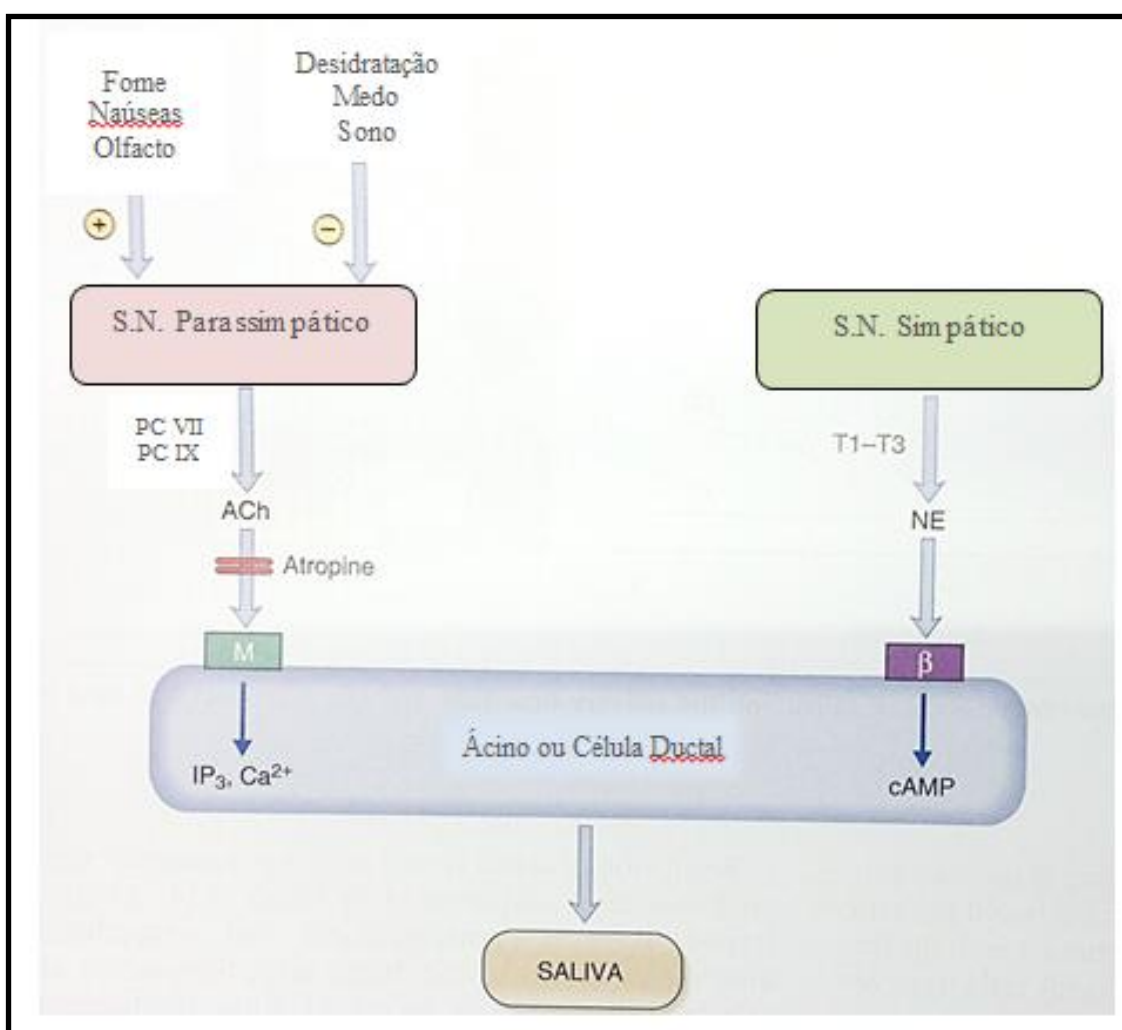


Figura 6: Regulação da Secreção Salivar através do Sistema Nervoso Autônomo (adaptado de Costanzo, 2010) (ACh: Acetilcolina, cAMP: Monofosfato cíclico de adenosina, PC: Par craniano, M: Receptor Muscarínico,  $\beta$ : Receptor  $\beta$ , NE: Noraepinefrina, T1-T3: Segmentos Torácicos)

A inervação parassimpática faz-se através do facial VII par craniano para as glândulas submandibular e sublingual; e através do glossofaríngeo IX par craniano para a parótida. Ambas as vias têm neurónios colinérgicos, ou seja libertam ACh, que actua sobre receptores muscarínicos situados nas células acinares e ductais. Ao nível celular, a estimulação colinérgica causa um aumento da concentração de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e de  $\text{Ca}^{2+}$ , que leva a uma substância mais águada, com mais electrólitos, com maior volume, e com concentrações de proteínas e mucinas muito baixas, este tipo de estimulação é típica das glândulas mucosas (Tabela 3). Esta actividade parassimpática é influenciada por diversos factores, dos quais uns aumentam a secreção salivar (alimentos, olfacto, náuseas), e outros diminuem a secreção (sono, medo e desidratação) (Costanzo, 2010; Aps & Martens, 2005; Guyton & Hall, 2011) (Figura 6).

A inervação simpática faz-se através do gânglio cervical superior, os neurónios pós-ganglionares libertam norepinefrina que actua sobre os receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos situados nas membranas das glândulas salivares, embora a activação dos  $\beta$ -receptores seja de maior importância. Uma vez activados, este tipo de receptores vai levar a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), e este estimula a produção de saliva (Costanzo, 2010; Guyton & Hall, 2011). A estimulação dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos leva a um aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  que por sua vez leva a uma maior concentração de proteínas na saliva. Este tipo de secreção leva a um volume salivar baixo, e é também de baixa viscosidade devido a uma concentração de mucinas baixa. A estimulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos por sua vez leva a uma concentração de proteínas alta o que leva a uma saliva com altos níveis de mucinas o que lhe confere grande viscosidade (Aps & Martens, 2005) (Tabela 3).

Parâmetros	Receptores $\beta$ -Adrenérgicos	Receptores $\alpha$ -Adrenérgicos	Receptores Colinérgicos
Volume	Baixo	Baixo	Alto
Viscosidade	Alta	Baixa	Baixa
Concentração de Proteínas	Alta	Alta	Baixa
Concentração de Mucinas	Muito Alta	Baixa	Muito Baixa

Tabela 3: Diferentes características das saliva consoante os diferentes receptores estimulados (adaptado de Aps & Martens, 2005)

### 3.2.4. O Fluxo Salivar Estimulado e Não Estimulado

O fluxo salivar é produzido quer pelas glândulas major, quer pelas minor, e é estimado que em repouso a parótida produz cerca de 65% do fluxo salivar total, que a submandibular cerca de 20 a 30% e que a sublingual cerca de 5% (Mravak-Stipetic, 2012). Existem dois tipos de saliva, a não estimulada que não requer qualquer tipo de estímulo, e a saliva estimulada que responde a estímulos externos (Mese & Matsuo, 2007; Ekström *et al.*, 2012).

O fluxo salivar não estimulado tem dois componentes: um de secreção espontânea e contínua e outro de secreção reflexa gerada por mucosas secas ou por movimentos mecânicos da mandíbula, língua ou lábios. A primeira é feita através das glândulas salivares minor, que são as únicas glândulas humanas capazes de secretar saliva espontaneamente actuando principalmente durante a noite. A segunda actua maioritariamente durante o dia, onde um reflexo nervoso é gerado através desses movimentos mecânicos, estimulando as glândulas salivares major, principalmente a submandibular (Dodds *et al.*, 2005; Mese & Matsuo, 2007; Ekström *et al.*, 2012). A saliva não estimulada é produzida em menores quantidades mas de forma contínua, deste modo contribui mais para a totalidade de saliva produzida durante o dia recobrando as mucosas orais, tendo por isso mais viscosidade. Esta saliva não participa na digestão mas sim na manutenção da lubrificação e da integridade das mucosas orais e faríngeas tendo assim um papel essencial na saúde oral (Mese & Matsuo, 2007).

São necessários estímulos visuais, olfactivos e esofágicos de natureza gustativa, mecânica e térmica para que haja produção salivar, ou seja, para que se produza saliva estimulada (Feio & Sapeta, 2005). A grande maioria do fluxo salivar é produzido antes, durante e depois da refeição (Mese & Matsuo, 2007). O grau de hidratação, a posição do corpo, o ritmo circadiano, o estado emocional, a idade e também o tamanho das glândulas são factores fisiológicos que têm bastante influência sobre a quantidade de fluxo salivar. O pico máximo é alcançado à tarde e diminui à noite. O tamanho das glândulas apenas tem uma influência sobre o fluxo estimulado. A nicotina tem severas consequências alterando morfológicamente e funcionalmente as glândulas (Cuenca Sala & Baca García, 2005; Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

A presença de estímulos induzem um aumento do fluxo salivar e a secreção de mucinas dos ácinos tendo assim um papel essencial no início da digestão actuando

como lubrificante na mastigação e na deglutição (Busch & Borda, 2009). Esta saliva contribui para cerca de 80 a 90% da produção salivar diária (Vigna de Almeida *et al.*, 2008). A contribuição da parótida é bastante maior no que diz respeito à saliva estimulada, principalmente durante a mastigação sendo duas vezes superior à submandibular (Ekström *et al.*, 2012).

A saliva não estimulada apresenta cerca de 2 a 3 vezes mais viscosidade que a estimulada, isto é devido ao facto de esta ter concentrações mais elevadas de mucinas, principalmente MG1. É maioritariamente secretada pela submandibular, sublingual e glândulas palatinas (Mese & Matsuo, 2007).

Num estudo feito por Dodds *et al* (2005), foram avaliados 1130 pacientes com idade cumpridas entre os 35 e 81 anos de idade, onde se investigaram os efeitos da idade, da medicação e de determinadas doenças sistémicas (hipertensão e diabetes mellitus tipo 2) nos fluxos salivares estimulados e não estimulados (total, parotidiano, submandibular/sublingual). Foi demonstrado uma relação entre a idade e o fluxo salivar, onde existe uma diminuição deste à medida que a idade aumenta. Mais precisamente do fluxo não estimulado total, do fluxo estimulado parotidiano e do fluxo quer estimulado quer não estimulado submandibular e sublingual.

Os valores normais do fluxo estimulado e não estimulado apresentam grandes variações de individuo para individuo, assim apesar de existirem valores aproximados da normalidade, é importante monitorizar os fluxos e estar atento à sua evolução (Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

Assim existem diferenças quanto aos seus valores, em relação ao fluxo salivar estimulado, Almstahl & Wikstrom (1999), Kleinegger (2007) Silvestre *et al.* (2009) e Mahvash Navazesh (2003) parecem estar de acordo com taxas inferiores a 0,7 mL/min, enquanto que Tschoppe (2010) estipula que só existe hipossalivação abaixo de 0,5 mL/min.

Quanto ao fluxo salivar não estimulado Kleinegger (2007) e Mahvash Navazesh (2003) consideram hipossalivação valores inferiores a 0,2 mL/min, por outro lado para Almstahl & Wikstrom (1999) e Tschoppe (2010) estes valores têm que ser inferiores a 0,1 mL/min, e para Silvestre *et al.* (2009) os valores podem estar cumpridos entre 0,1 e 0,2 mL/min.

## 4. Funções da Saliva

A saliva desempenha um papel fundamental na cavidade oral pois participa no início da digestão, melhora as funções mastigatórias, facilita a deglutição e o discurso, aperfeiçoa o paladar, mantém a integridade das mucosas permitindo o seu movimento, facilita a limpeza dos dentes e das mucosas, protege os dentes de desmineralizações assim como de infecções bacterianas e fúngicas e é fundamenta à retenção das próteses dentárias (Mravak-Stipetic, 2012).

Assim como a quantidade, também a qualidade de saliva é importante, uma vez que cada um dos seus constituintes desempenha funções específicas na lubrificação, capacidade tampão e remineralização, acção microbiana, digestão, fala e integridade das mucosas (Llena Puy, 2006) (Figura 7).



Figura 7: As funções da saliva e os seus constituintes (adaptado de Llena Puy, 2006)

As funções da saliva incluem também a formação de um biofilme no esmalte dentário permitindo que haja um reabastecimento constante de minerais, como cálcio e

fosfato, nas superfícies dentárias, estando assim protegidas da perda de minerais. A capacidade tampão e antibacteriana de manter o pH oral neutro, e a remoção mecânica de partículas residuais de alimentos (Su *et al.*, 2011).

#### 4.1. Digestão

A mastigação e a deglutição são os primeiros passos na preparação da digestão (Costanzo, 2010). O fluxo salivar aumenta, chegando a 1,5ml/min, quando há um estímulo exógeno como por exemplo a ingestão de nutrientes, ou simplesmente a visão ou o cheiro dos alimentos (Cuenca Sala & Baca García, 2005). As funções digestivas da saliva incluem a mastigação, a formação do bolo alimentar e a deglutição. As enzimas amilase e lipase participam na degradação química do bolo alimentar, a amilase actua sobre os hidratos de carbono quebrando as ligações  $\alpha$ -1,4 glicosídicas e a lipase actua sobre os lípidos (Mese & Matsuo, 2007; Ekström *et al.*, 2012). A saliva tem igualmente um papel no paladar uma vez que estimula os receptores gustativos e protege-os de eventuais agressões bacterianas e mecânicas (Almstahl & Wikstrom, 1999; Mese & Matsuo, 2007).

A mastigação tem 3 funções: misturar os alimentos com a saliva de modo a facilitar a deglutição; permitir a trituração dos alimentos e misturar a amilase salivar com os hidratos de carbono permitindo o início da digestão dos hidratos de carbono. O processo é iniciado através de mecano-receptores da cavidade oral que transmitem informação sensorial ao cérebro, e que dá início a um reflexo involuntário envolvendo os músculos da mimica (Costanzo, 2010).

A deglutição é em primeiro lugar iniciada voluntariamente na cavidade oral, e é involuntária no resto do tracto gastrointestinal, na faringe e no esófago (Costanzo, 2010). A saliva é responsável pela digestão inicial do amido. A acção da enzima digestiva, amilase é hidrolisar o amido em compostos monossacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos, esta é considerada um indicador do bom funcionamento das glândulas salivares. É inactivada pelos ácidos do tracto gastrointestinal (Arpin *et al.*, 2005; Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

A hipotonicidade da saliva, ou seja, com concentrações baixas de glucose, sódio, cloro e ureia, assim como a sua capacidade em dissolver substâncias permite que às

papilas gustativas aperceberem-se dos diferentes sabores. Uma proteína salivar, *gustin* é necessária ao crescimento e ao desenvolvimento das papilas (Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

Com o envelhecimento existe um processo de degeneração fisiológica das glândulas salivares que leva a uma diminuição da quantidade de saliva mas também a uma menor viscosidade. Além disso, quando existe uma alteração patológica das glândulas salivares há uma diminuição da amilase salivar que conseqüentemente leva a uma disfagia e a uma má digestão dos alimentos (Rosa *et al.*, 2008).

## **4.2. Protecção**

A função de protecção é dada pela lubrificação e pela capacidade tampão que a saliva tem na cavidade oral (Ekström *et al.*, 2012).

### **4.2.1. Lubrificação**

A saliva forma uma cobertura sero-mucosa que protege e lubrifica os tecidos orais contra agentes irritantes, isto é possível graças às mucinas. Estas modulam selectivamente a adesão de microrganismos o que faz com que haja um controlo a nível da colonização bacteriana e fúngica. As mucinas têm um papel essencial na manutenção da lubrificação e da viscoelasticidade salivar assim como um papel fundamental na hidratação da mucosa (Vigna de Almeida *et al.*, 2008). A mucina MG1 é mais lubrificante que a MG2 (Busch & Borda, 2009). A saliva desempenha um papel importante na fala por intermédio da lubrificação que promove às mucosas orais (Cuenca Sala & Baca García, 2005).

### **4.2.2. Capacidade Tampão**

A capacidade tampão é um factor muito importante na resistência à formação de cáries dentárias e é dada pelo bicarbonato, fosfato e outras proteínas. Sendo que o principal é o bicarbonato reagindo a uma baixa do pH, enquanto o fosfato reage a um pH aumentado (Llena-Puy, 2006; Mese & Matsuo, 2007). A saliva comporta-se como um sistema tampão de modo a proteger a cavidade oral. Em primeiro lugar previne a colonização bacteriana uma vez que não permite condições óptimas à sua multiplicação e em segundo lugar previne a desmineralização do esmalte neutralizando os ácidos

produzidos pelos microorganismos acidogénicos *Streptococcus Mutans e Lactobacillus* sempre presentes na flora oral (Vigna de Almeida *et al.*, 2008; Sue t al., 2011). Compostos tais como a ureia, amónia e bicarbonato são essenciais à manutenção do sistema tampão. (Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

A saliva tem um papel fundamental na manutenção da integridade da superfície dentária uma vez que modula a remineralização e a desmineralização. São as concentrações de iões cálcio, fosfato e fluoreto que controlam a estabilidade da hidroxiapatite do esmalte e o pH salivar (Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

A saliva actua como um reservatório de iões cálcio e fosfato necessários à remineralização da superfície dentária. A falta da saliva leva a uma diminuição dos iões cálcio e fosfato, que consequentemente compromete a protecção e a remineralização do dente; assim como há uma diminuição da capacidade tampão há também um decréscimo do pH para 5,5 tornando-o ácido. Uma vez que os ácidos dissolvem o cálcio e o fosfato inicia-se uma desmineralização da superfície do dente o que leva à formação de cáries. Por isso é essencial implementar medidas de higiene oral mais exigentes assim como a utilização de produtos de remineralização. A utilização de flúor reduz a formação de cárie uma vez que diminui a desmineralização, reduzindo a solubilidade do esmalte, e aumenta a remineralização, atraindo cálcio e fosfato para a superfície do dente. (Su *et al.*, 2011).

### **4.3. Limpeza**

A saliva tem igualmente uma capacidade de limpeza, isto é, após as refeições o fluxo salivar existente permite que os resíduos alimentares e bacterianos sejam eliminados. Os hidratos de carbono existentes em excesso também são eliminados, limitando assim os açúcares aos microrganismos do biofilme. Quanto maior o fluxo salivar, maior a capacidade de limpeza, estando assim comprometida quando existe uma diminuição do fluxo salivar (Vigna de Almeida *et al.*, 2008).

### **4.4. Acção Anti-microbiana**

As propriedades antimicrobianas da saliva são asseguradas por constituintes imunológicos e não imunológicos. Os constituintes imunológicos são as imunoglobulinas, a principal é a IgA secretora capaz de neutralizar vírus e bactérias, serve de anticorpo aos antígenos bacterianos impedindo a agregação de bactérias aos tecidos orais. A IgG e IgM estão presentes em menores quantidades e provêm do fluido crevicular. Quanto aos constituintes não imunológicos, são as enzimas (lisozimas, lactoferrinas e peroxidases), as mucinas, as histatinas, as aglutininas, as PRP's, as cistatinas e as *statherins*. (Vigna de Almeida *et al.*, 2008)

Constituintes salivares tais como a lisozima, peroxidase, imunoglobulina A e histatinas têm uma acção antimicrobiana contribuindo assim para a protecção da cavidade oral contra bactérias, fungos e vírus (Mese & Matsuo, 2007).

#### **4.5. Importância da Saliva na Saúde Oral**

A manutenção da saúde oral em pacientes com disfunções das glândulas salivares pode constituir um desafio para o médico dentista e para o paciente. Além da sensação constante de boca seca que compromete a qualidade de vida, estes pacientes estão mais susceptíveis a desenvolverem cáries dentárias e infecções orais (Su *et al.*, 2011).

A diminuição do fluxo salivar ou uma alteração na composição da saliva tem repercussões a todos os níveis na cavidade oral e alteram a qualidade de vida dos pacientes. Um dos principais sintomas, boca seca, leva a alterações do paladar, dificuldade em mastigar e deglutir os alimentos. Outras alterações como aumento da incidência de cáries, halitose, sensação de ardor e intolerância a alguns alimentos pode comprometer o estado nutricional do paciente. A falta de saliva predispõe a cavidade oral a infecções fúngicas por *candida albicans* sendo visível nas comissuras labiais (queilite angular), nas mucosas debaixo das próteses (candidiase eritematosa) e nas restantes mucosas sobre a forma de placas brancas destacável à raspagem (candidiase pseudomembranosa) (Mese & Matsuo, 2007).

Apesar de diversos estudos sobre o efeito do envelhecimento no fluxo salivar, continuam a existir controvérsias entre autores. O que é facto é que com o aumento da idade verificam-se alterações histológicas ao nível das glândulas salivares de indivíduos saudáveis, existe uma diminuição do número de ácinos, assim como uma substituição do parênquima glandular por tecido adiposo e fibroso. Contudo vários estudos

mostraram que estas alterações em indivíduos saudáveis não levam necessariamente a uma diminuição das secreções salivares, e portanto não houve diminuição do fluxo salivar associado à idade (Vigna de Almeida *et al.*, 2008; Mese & Matsuo, 2007).

Contudo Navazesh *et al.* (1992) e Ben-Aryeh *et al.* citado por Mese & Matsuo (2007), demonstraram que o fluxo salivar não estimulado foi significativamente menor nos idosos que nos jovens. Percival *et al.* (1994) atribuíram diferenças entre homens e mulheres, isto é, as mulheres por apresentarem glândulas de tamanho menor contribui para fluxos salivares diminuídos; enquanto Shern *et al.* citado por Vigna de Almeida *et al.* (2008) revelaram que o fluxo não estimulado não é influenciado pelo sexo.

## 5. Xerostomia

### 5.1. Definição

O termo xerostomia vem do grego. O prefixo “xero” significa seco, e o sufixo “stoma” que significa boca (Kleinegger, 2007; Mravak-Stipetic, 2012). Este termo foi definido como “ uma sensação de secura na boca, de etiologia variada, que resulta da diminuição ou da perda de fluxo salivar” (Kleinegger, 2007). Xerostomia, é definida como a sensação de boca seca (Navazesh M. , 2003; Guggenheimer & Moore, 2003; Turner & Ship, 2007). Esta condição pode ou não ser acompanhada de uma hipossalivação (Berti-Couto, et al., 2012).

Vários estudos, feitos dos estados unidos, estimam que existe aproximadamente 30% da população com mais de 65 anos que sofre de xerostomia (Kleinegger, 2007; Turner & Ship, 2007; Côte-Real *et al.*, 2011; Silvestre *et al.*, 2009). Contudo segundo Gallardo em 2008, a prevalência é de 20% em pacientes cuja idade é maior que 60, e é geralmente nas mulheres que esta condição é mais prevalente.

A maior parte dos adultos estão medicados com pelo menos um medicamento que causa xerostomia, dos quais a grande maioria são idosos, daí a xerostomia ser mais comum encontrar-se nesta faixa etária (Turner & Ship, 2007).

### 5.2. Etiologia

A xerostomia nos idosos não é uma condição fisiológica mas sim uma consequência de uma patologia ou um efeito secundário à medicação (Silvestre *et al.*, 2009). A etiologia da xerostomia é variada e deve-se na maioria dos casos ao uso de medicação. (Kleinegger, 2007; Turner & Ship, 2007).

Existem várias doenças que estão associadas a uma diminuição da produção de saliva, nomeadamente a diabetes mellitus principalmente os pacientes com um descontrolo glicémico e a Síndrome de Sjögren (Guggenheimer & Moore, 2003). Outra das grandes causas da xerostomia é a radioterapia da cabeça e do pescoço (Guggenheimer & Moore, 2003; Kleinegger, 2007; Turner & Ship, 2007).

### 5.2.1. Medicação

A xerostomia é um efeito secundário bastante comum a muitos medicamentos, sendo a sua utilização a principal causa. Uma vez que são os idosos que mais necessitam de medicação, estes ficam mais vulneráveis aos seus efeitos secundários, e o risco de desenvolverem xerostomia aumenta com o número de medicamentos tomados (Guggenheimer & Moore, 2003; Turner & Ship, 2007).

Os medicamentos podem ter vários tipos de acção no organismo, tanto podem ter um efeito simpaticomimético ou anticolinérgico (Fávaro *et al.*, 2006). Alguns medicamentos irão interferir na estimulação nervosa, outros irão destruir ou modificar as funções dos ácinos ou dos ductos glandulares, tendo efeitos de hipossalivação ou de hipersalivação levando a um desconforto. Para causarem hipersalivação, os medicamentos têm que aumentar os neurotransmissores acetilcolina e noradrenalina (Aps & Martens, 2005). A estimulação do parassimpático aumenta o volume de saliva enquanto a estimulação do simpático afecta principalmente a composição da saliva (Almeida *et al.*, 2012).

Existem mais de 400 medicamentos que foram associados a uma diminuição do fluxo salivar, contudo é difícil estabelecer uma incidência para determinado medicamento (Gallardo, 2008; Guggenheimer & Moore, 2003; Turner & Ship, 2007; Mese & Matsuo, 2007; Tschoppe *et al.*, 2010; Turner, Jahangiri, & Ship, 2008; Reijiden *et al.*, 1999).

A maioria destes medicamentos são fármacos que têm efeitos anticolinérgicos, ou seja que inibem a ligação dos neurotransmissores aos receptores das membranas das glândulas salivares, ou afectam o transporte de iões nos ácinos podendo alterar a qualidade e a quantidade de fluxo salivar produzido (Turner & Ship, 2007; Almeida *et al.*, 2012). Os que apresentam mais tendência a produzir tal efeito, são anti-depressivos tricíclicos, benzodiazepinas, anti-histamínicos, anti-hipertensores ( $\alpha$  e  $\beta$  bloqueadores, diuréticos, inibidores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)), agentes anti-parkinsonianos, analgésicos, anti-convulsivantes, anti-eméticos, diuréticos, anti-psicóticos, entre outros. (Gallardo, 2008; Guggenheimer & Moore, 2003; Aps & Martens, 2005). Há estudos que evidenciam que 80% dos medicamentos mais prescritos causam xerostomia (Turner & Ship, 2007; Turner,

Jahangiri, & Ship, 2008; Côrte-Real *et al.*, 2011). Nagler em 2004, revelou que pacientes com pelo menos uma doença sistêmica e pacientes que tomaram medicação durante mais de dois anos, obtiveram taxas de fluxo salivar significativamente menores. De modo a reduzir a sensação de secura na cavidade oral, por vezes é necessário ajustar a dose ou mudar para um fármaco que tenha um efeito menos xerostomizante, contudo isto nem sempre é possível uma vez que o efeito terapêutico desejado tem que ser mantido (Atkinson & Baum, 2001).

Os anti-depressivos são os medicamentos que mostraram ter um efeito mais forte a nível da inibição salivar (Mese & Matsuo, 2007). Estes têm acção anticolinérgica ou anti-muscarínica, ou seja actuam bloqueando o parassimpático inibindo o efeito da acetilcolina nos receptores das glândulas salivares resultando numa sensação de boca seca (Almeida *et al.*, 2012). Um grande número de medicamentos utilizados no tratamento de depressões tem efeitos secundários xerostomizantes: alterações na composição salivar e diminuição do fluxo salivar (Almeida *et al.*, 2012). Foi relatado que a amitriptilina, um anti-depressivo tricíclico causou mais de 50% de redução no fluxo salivar estimulado da parótida além de também ter causado alterações na composição salivar (Hunter & Wilson, 1995, citado por Mese & Matsuo, 2007). Num estudo foi concluído que pacientes que medicados com anti-depressivos e benzodiazepinas tais como a fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, clonazepam e lorazepam apresentaram uma diminuição de 33,85% no fluxo salivar estimulado, e as alterações na composição salivar não foram significativas (Tschoppe *et al.*, 2010).

Os anti-hipertensivos são fármacos que inibem as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), bloqueando os receptores adrenérgicos ou inibindo a enzima conversora de angiotensina, deste modo produzem vasodilatação, relaxamento dos músculos lisos, reduzem a frequência e o débito cardíaco; ou seja impedem que haja um estímulo simpático inibindo também a secreção salivar (Araújo *et al.*, 2005).

A furosemida (diurético) mostrou ter efeitos na composição salivar principalmente nas concentrações de sódio e de cloro quer do fluxo estimulado quer do fluxo não estimulado (Tschoppe *et al.*, 2010).

<b>Medicamentos associados à Xerostomia</b>	
<b>Categoria</b>	<b>Nome do principio activo</b>
<b><u>Anti-colinérgicos</u></b>	Atropina Beladona Benzatropina Oxibutinina Escopolamina Triexifenidil
<b><u>Anti-depressivos e Anti-psicóticos</u></b>	
Inibidores selectivos da recaptação da serotonina	Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Venlafaxina
Anti-depressivos tricíclicos	Amitriptilina Desipramina
Anti-depressivos heterocíclicos	Imipramina Haloperidol Mirtazapina
Inibidores da monoamina oxidase	Pimozida Fenelzina
Anti-depressivos atípicos	Bupropiom Nefazodona Olanzapina
<b>Diuréticos</b>	Clorotalidona Furosemida Hidroclorotiazida Triamtereno
<b>Anti-hipertensores</b>	Captopril Enalapril Lisinopril Clonidina Clorotalidona Guanfacinal Metildopa
<b>Benzodiazepinas</b>	Alprazolam Diazepam

	Flurazepam Temazepam Triazolam
<b>Relaxantes musculares</b>	Ciclobenzaprina Orfenadrina Tizanidina
<b>Analgésicos</b>  Opioides	Codeína Meperidina Metadona Pentazocina Propoxifeno Tramadol
Anti-inflamatórios não esteróides	Diflunisal Ibuprofeno Naproxeno Piroxicam
<b>Anti-histaminicos</b>	Astemizol Bromfeniramina Clorofenamina Difenidramina Loratadina Meclozina
<b>Outros medicamentos</b>	
Anti-aceico (retinóide)	Isotretinoína
Anti-convulsivante	Carbamazepina
Anti-arrítmico	Disopiramida
Anti-espasmódico urinário	Tolterrodina
Anti-parkinsoniano/inibidor da descarboxilase	Carbidopa/Levodopa
Broncodilatador	Ipratrópio
Agonista adrenérgico alfa2	Brimonidina
Alcalóide	Nicotina

Tabela 4: Medicamentos associados à xerostomia (estes medicamentos apresentaram uma incidência superior ou igual a 10%) (adaptado de Guggenheimer & Moore, 2003)

### 5.2.2. Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica (Moore, Guggenheimer, Etzel, Weyant, & Orchard, 2001) onde existe uma hiperglicemia inapropriada (superior a 126 mg/dL) devido a uma deficiente produção relativa ou absoluta de insulina, ou porque existe uma resistência das células à insulina (Gardner & Shoback, 2011). Esta doença, principalmente quando está descontrolada, isto é quando não é de todo controlada ou quando está mal controlada, tem repercussões na cavidade oral. O paciente torna-se mais susceptível a desenvolver inflamações das mucosas orais, infecções crônicas, gengivite e periodontite, lesões de cárie e candidíase oral (Moore *et al.*, 2001; (Gardner & Shoback, 2011).

Existem quatro tipos de diabetes: a tipo 1, a tipo 2, a gestacional e outros tipos de diabetes específicos (por defeitos genéticos, patologias endócrinas, neonatal, infecções, entre outros.) (Gardner & Shoback, 2011).

A diabetes tipo 1 divide-se por sua vez em dois tipos: tipo 1a que é imuno-mediada (mais 95% dos casos) e a tipo 1b que é idiopática (menos de 5% dos casos). Estão geralmente associadas à juventude, o déficit de insulina provem de uma destruição auto-imune das células  $\beta$  pancreáticas levando em geral a uma falta de produção absoluta de insulina, sendo por isso insulino-dependentes (Ship, 2003; Gardner & Shoback, 2011). A diabetes tipo 1 pode surgir em qualquer idade contudo é na infância que esta predomina, e os seus sinais e sintomas têm um início muito rápido (Moore *et al.*, 2001; Ship, 2003). A tríade polifagia, poliúria, polidipsia são os sinais típicos, assim como perda de peso, irritabilidade, fadiga e sonolência (Ship, 2003; Gardner & Shoback, 2011).

A diabetes tipo 2 resulta de uma resistência à insulina produzida ou de uma insuficiência relativa de insulina (Gardner & Shoback, 2011). Os seus sinais e sintomas são prurido, neuropatia periférica, visão turva, estes surgem mais lentamente e em geral está associada à obesidade e a uma faixa etária mais elevada, geralmente após os 40 anos de idade (Moore *et al.*, 2001; Ship, 2003). Há alguns casos em que a doença pode permanecer anos por diagnosticar, nesses casos podem surgir retinopatias ou neuropatia periférica (Gardner & Shoback, 2011).

Além das manifestações sistêmicas acima referidas, a diabetes mellitus apresenta uma série de manifestações orais, que estão sintetizadas na Tabela 5, às quais o médico dentista tem que estar atento.

<b>Complicações Oraís da Diabetes Mellitus</b>
<b>Disfunções Salivares</b>
<b>Xerostomia</b>
<b>Disfunções no paladar</b>
<b>Doença Periodontal</b>
<b>Lesões de cárie</b>
<b>Candidíase oral</b>
<b>Líquen Plano</b>
<b>Glossodinia</b>
<b>Síndrome de ardor bucal</b>

Tabela 5: Complicações orais da Diabetes Mellitus (adaptado de Ship, 2003)

A xerostomia é um sintoma muito comum nos diabéticos (Moore *et al.*, 2001; Guggenheimer & Moore, 2003; Ship, 2003; Aps & Martens, 2005; Turner & Ship, 2007; Yuen *et al.*, 2009). Esta condição pode-se dever ao facto de existir polifagia acentuada (Ship, 2003). Segundo Moreira *et al.* (2007), afirmam que a presença de neuropatia periférica num diabético pode comprometer a neuro-regulação das glândulas salivares levando assim a uma redução do fluxo salivar em repouso. Num estudo feito por Moore *et al.* (2001), onde foram recolhidos o fluxo salivar em repouso e o fluxo salivar estimulado em pacientes diabéticos e não diabéticos, conclui-se que os diabéticos apresentam percentagens mais altas de hipossalivação. Contudo, contrariamente a maioria dos autores, Edblad *et al.* (2001) citado por Moore *et al.* (2001), não encontra diferenças significativas nos fluxos salivares entre diabéticos e não diabéticos. A diminuição do fluxo salivar predispõe os diabéticos a desenvolverem mais cáries e candidíase oral (Ship, 2003; Moreira *et al.*, 2007; Yuen *et al.*, 2009). Uma vez que a insulina estimula a salivação, as baixas concentrações de insulina num diabético levam a um fluxo salivar diminuído (Aps & Martens, 2005). Foi demonstrado em

estudos que pacientes com níveis elevados de hemoglobina glicosilada apresentavam níveis baixos de saliva estimulada (Moore *et al.*, 2001; Moreira *et al.*, 2007).

É de extrema importância que o médico dentista instrua os pacientes diabéticos a um bom controlo de placa bacteriana, escovar duas vezes por dia e utilizar fio dentário uma vez por dia; a cessar hábitos tabágicos, e a ir com regularidade a consultas, pelo menos duas vezes por ano (Yuen *et al.*, 2009). Uma boa higiene oral facilita o controlo glicémico (Ship, 2003; Yuen *et al.*, 2009). Estudos relatam que foram os pacientes diabéticos que necessitaram assistência médica de urgência (Orbak *et al.*, 2002). Muitos destes pacientes diabéticos não estavam conscientes que estavam mais susceptíveis a desenvolver complicações orais (Moore *et al.*, 2000).

Hoje em dia, sabe-se que a prevalência da diabetes tem vindo a aumentar. É muito importante que o médico dentista tenha em conta que uma cirurgia, uma infecção orofacial, o stress dos procedimentos dentários ou doses altas de adrenalina podem levar ao aumento da concentração de glucose sanguínea e assim prejudicar o controlo da diabetes (Ship, 2003). O tratamento das complicações orais de um diabético faz-se de acordo com os procedimentos convencionais, contudo é necessário um *follow-up* mais rigoroso e mais frequente, assim como promover a saúde oral (Ship, 2003) instruindo o paciente a ser mais meticoloso na sua higiene oral e a utilizar flúor (Moore *et al.*, 2001).

### 5.2.3. Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren, descrita pelo oftalmologista sueco Henrik Sjögren, é uma doença crónica, multi-sistémica, auto-imune, ou seja, é uma resposta do corpo contra as suas próprias células. É a segunda doença mais comum do tecido conjuntivo. A presença de determinados anticorpos pode servir como guia para o diagnóstico (Stevens & Lowe, 1995; Fávaro *et al.*, 2006).

A etiologia da síndrome de Sjögren é desconhecida, contudo sabe-se que se trata de um processo multifactorial onde existem inúmeras alterações imunológicas (Regezi & Sciubba, 2008). A síndrome de Sjögren afecta principalmente as glândulas salivares e lacrimais, mas também outras glândulas exócrinas nomeadamente, o pâncreas, as glândulas sudoríparas, as glândulas das mucosas gastrointestinais, respiratórias e urogenitais (Felberg & Dantas, 2006). A síndrome de Sjögren é caracterizada por

xerostomia e por xeroftalmia ou ceratoconjuntivite seca, proveniente da autodestruição das glândulas lacrimais e salivares. Afecta essencialmente em 90% dos casos as mulheres (Regezi & Sciubba, 2008) com mais de 40 anos, sendo mais comum entre os 50 e os 60 anos (Robbins & Cotran, 2010), sendo muito raro nos jovens e nas crianças (Regezi & Sciubba, 2008). Existindo numa proporção de 9:1 (mulher-homem) e tendo uma prevalência de 0,05 a 4,8% na população norte-americana (Turner & Ship, 2007).

Uma vez que são as mucosas que são essencialmente afectadas por uma secreção excessiva, esta síndrome também pode ser chamada “síndrome sicca” (Felberg & Dantas, 2006).

Quanto às manifestações oculares, o défice de secreção lacrimal, leva a uma hiperémia ocular, a defeitos no epitélio, a úlceras na córnea e até a perfurações oculares. Os sintomas desta ceratoconjuntivite podem passar por irritação ocular, por fotofobia, por sensação de corpo estranho e sensação de queimadura ocular. (Felberg & Dantas, 2006). As manifestações orais decorrentes desta síndrome são a xerostomia, disfagia, odinofagia, aftas e úlceras nas mucosas da cavidade oral, necessidade de ingestão de líquidos, infecções por fungos, nomeadamente por *Candida albicans*; e aumento do volume glandular da parótida (Regezi & Sciubba, 2008). Existem igualmente manifestações ao nível do tracto respiratório, onde é recorrente haver infecções e as respectivas mucosas também são afectadas, principalmente a mucosa nasal. O sistema vascular é também afectado, podendo levar ao aparecimento da síndrome de Raynaud, de trombozes e de vasculites da pele, fígado e rins. Aos pacientes podem ter uma tendência maior a estados depressivos e ansiosos (Felberg & Dantas, 2006; Guggenheimer & Moore, 2003).

As manifestações oculares, as manifestações músculo-esqueléticas (dores articulares e fadiga) e as manifestações cutâneas (eritemas, prurido e eczemas) são mais frequentes na síndrome de Sjögren secundária (Felberg & Dantas, 2006).

Existem duas formas desta doença: a síndrome de Sjögren primária e a síndrome de Sjögren secundária. A primária que tem um envolvimento apenas exócrino, ou seja, é limitada às glândulas, quer lacrimais quer salivares, onde existe apenas um comprometimento destas. Estas são invadidas por um infiltrado linfocitário, levando um aumento de volume e a uma menor produção de saliva. Na síndrome de Sjögren secundária, a doença além de afectar as glândulas também se estende para os tecidos

conjuntivos, incluindo assim outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica progressiva, poliomiosite, poliartrite nodosa (Guggenheimer & Moore, 2003; Turner & Ship, 2007; Regezi & Sciubba, 2008). Está provado que 15% dos pacientes com artrite reumatóide têm mais tendência de desenvolver SS, assim como 25% dos pacientes que têm esclerose sistémica e 30% dos que têm lúpus eritematoso (Turner & Ship, 2007). Nos pacientes com síndrome de Sjögren primária, existe um risco 44 vezes superior à população em geral, do tecido linfocitário malignizar. Um sinal desta modificação é a diminuição dos níveis de imunoglobulina sérica (Regezi & Sciubba, 2008; Felberg & Dantas, 2006).

A patogénese desta doença é incerta, sabe-se que há factores ambientais, hormonais e genéticos que podem originar o aparecimento da síndrome de Sjögren. Existe uma componente genética bastante elevada pois pacientes da mesma família com síndrome de Sjögren têm mais anticorpos que a população em geral (Turner & Ship, 2007). A presença de vírus, em particular o vírus Epstein-Barr e de retrovírus, tem sido associada à síndrome de Sjögren, porém nunca foram provados como causas, uma vez que também podem estar presentes nos tecidos glandulares de indivíduos saudáveis (Regezi & Sciubba, 2008). Contudo uma infecção viral ou bacteriana pode desencadear uma resposta imune do organismo, sendo assim comum em pacientes com SS (Felberg & Dantas, 2006).

A xerostomia tanto está associada à síndrome de Sjögren primária como à secundária, a razão pela qual sucede é devido ao facto de existir um infiltrado linfocitário que destrói a maioria dos ácinos presentes nas glândulas salivares diminuindo assim o fluxo salivar (Guggenheimer & Moore, 2003). A mastigação, a fala e a deglutição ficam deste modo bastante comprometidas, levando ao aparecimento de lesões de cárie, de doença periodontal e de candidíase oral. É recorrente, em cerca 50% destes pacientes, existir um aumento do volume das duas parótidas, e uma pequena percentagem apresentou artralgia e mialgia (Regezi & Sciubba, 2008).

O diagnóstico desta doença pode levar vários anos, pois o seu aparecimento é insidioso (Turner & Ship, 2007) e é de extrema importância que o paciente com suspeita de SS seja avaliado por uma equipe multidisciplinar (Felberg & Dantas, 2006). Uma biópsia às glândulas salivares menores é um método muito seguro e representa um dos

exames mais importantes para o diagnóstico de manifestações orais da síndrome de Sjögren (Regezi & Sciubba, 2008; Felberg & Dantas, 2006).

Os critérios de classificação internacional para estabelecer o diagnóstico da síndrome de Sjögren estão expostos na Tabela 6.

<b>Sintomas Oculares</b> , pelo menos 1 das seguintes alíneas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Secura ocular diária e persistente há mais de três meses?</li> <li>- Sensação de “areia” nos olhos?</li> <li>- Uso de substitutos de lágrima pelo menos três vezes ao dia?</li> </ul>
<b>Sintomas Oraís</b> , pelo menos 1 das seguintes alíneas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensação diária de boca seca há mais de três meses</li> <li>- Inchaço de glândulas salivares com frequência</li> <li>- Ingestão frequente de líquidos para ajudar na deglutição?</li> </ul>
<b>Sinais Oculares</b> , evidência objectiva de comprometimento ocular, com resultados positivos a pelo menos um dos dois testes oftalmológicos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Teste de Schirmer</li> <li>- Teste de Rosa Bengala</li> </ul>
<b>Histopatologia</b>	Biópsia positiva de uma glândula salivar menor
<b>Comprometimento de glândulas salivares</b> , demonstrado pelo menos por um dos testes:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colheita do fluxo salivar não estimulado (inferior a 1,5mL em 15min)</li> <li>- Sialografia da parótida, mostrando presença de sialectasias difusas (padrão pontuado, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução ductal.</li> <li>- Cintilografia salivar mostrando captação demorada, concentração reduzida e/ou excreção demorada do marcador radioisótopo</li> </ul>
<b>Anticorpos</b> – presença de um ou ambos anticorpos no soro:	Anticorpos para antígenos anti-SS-A
	Anticorpos para antígenos anti-SS-B

Tabela 6: Critérios internacionais para o diagnóstico da síndrome de Sjögren (adaptado de Kruszka & O’Brian, 2009)

A classificação requer a presença de quatro dos seis itens acima mencionados na tabela, um dos quais tem de ser uma biópsia a uma glândula salivar menor positiva ou um teste positivo aos anticorpos (Kruszka & O’Brian, 2009). Os critérios de exclusão são: tratamento anterior por irradiação de cabeça e pescoço, infecção por hepatite c,

AIDS, linfoma preexistente, sarcoidose, doença de enxerto X hospedeiro, e o uso de drogas anticolinérgicas (Felberg & Dantas, 2006; Fávares *et al.*, 2006).

É fundamental o diagnóstico precoce da síndrome de Sjögren de maneira a instituir o tratamento necessário. Não existe cura aparente, o tratamento é preventivo e paliativo e tem por objectivo o alívio dos sinais e dos sintomas a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Coimbra, 2009).

#### **5.2.4. Radioterapia da Cabeça e do Pescoço**

Segundo Kakoei, *et al.* (2012), o cancro oral é um dos cancros mais comuns no mundo assim como um dos mais mortais. É de extrema importância que haja uma melhoria na prevenção desta doença mortal, quer no diagnóstico quer no tratamento. Hoje em dia sabe-se que o papilomavírus humano (HPV) é considerado um agente infeccioso etiológico, e o tabagismo um factor de risco, e portanto cabe ao médico dentista juntamente com uma equipa multidisciplinar estarem atentos (Hellstein, 2013). É de extrema importância incentivar os pacientes a cessar os hábitos tabágicos principalmente tratando-se de um doente oncológico, pois têm uma influência no prognóstico do cancro podendo até exacerbar os efeitos adversos da radioterapia, nomeadamente a xerostomia (Brockstein *et al.*, 2010).

A radioterapia é uma das terapias mais utilizadas no tratamento do cancro da cabeça e do pescoço e consiste na administração de uma dose de radiação nos tecidos neoplásicos que acaba também por afectar tecidos sãos. Contudo apesar de ter efeitos benéficos na progressão do cancro e de ser um método não invasivo, esta pode causar efeitos secundários severos e até permanentes ao nível da cavidade oral, principalmente na mucosa oral e das glândulas salivares. As células da mucosa oral por possuírem alta capacidade mitótica e baixa radio-resistência são susceptíveis a alterações, é por esta razão também que em cerca de 90% dos pacientes com neoplasias na cabeça no pescoço surgem complicações orais (Lôbo & Martins, 2009). Em geral, o tratamento de um carcinoma exige cerca de 60 a 70 Gy (Fávares, Ferreira, & Martins, 2006), em que radiações acima de 50 Gy já causam disfunções severas (Fávares *et al.*, 2006; Jiménez *et al.*, 2009). Segundo um estudo realizado em 2004 por Almeida *et al.* em 30 pacientes

que fizeram radioterapia 17% apresentaram redução de fluxo salivar, 33% caries de radiação, 75% trismus, 67% mucosite (Lôbo & Martins, 2009).

Deste modo é essencial que o médico dentista tenha um papel essencial na prevenção, no controlo e no tratamento destas complicações orais. É de extrema importância que este esteja atento às possíveis sequelas que possam surgir na cavidade oral durante ou após a radioterapia: mucosite, xerostomia, infecções secundárias, cáries por radiação, perda dentária, trismo, disgeusia e osteorradionecrose (Figura 8). Muitos destes efeitos adversos radio-induzidos podem levar a uma necessidade de interromper o tratamento podendo contribuir para uma desmotivação do paciente (Lopes *et al.*, 2006; Turner & Ship, 2007; Lôbo & Martins, 2009; Caccelli *et al.*, 2009; Tschoppe *et al.*, 2010). Estes pacientes podem chegar a apresentar estados de má nutrição associada à disfagia e/ou à odinofagia consequentes da mucosite e/ou da xerostomia, por isso é de extrema importância que o estado nutricional seja avaliado antes de iniciar qualquer tipo de tratamento com radiação. É aconselhada uma alimentação à base de alimentos moles e líquidos (Brockstein, Posner, & Lerner, 2010).

A mucosite é simplesmente uma inflamação da mucosa oral, uma das consequências mais comuns da radioterapia (RT) afectando cerca de 85 a 100% dos pacientes que recebem radiações. É também um dos primeiros sinais a surgir e é caracterizada por um edema excessivo da mucosa que causa dor intensa e desconforto ao paciente comprometendo a deglutição (disfagia e odinofagia), a nutrição, a fala, e a higiene oral. A sua intensidade e a sua duração estão directamente ligadas à localização da neoplasia e à quantidade da dose irradiada, sendo acentuadas por hábitos tabágicos e de álcool, assim como a existência de infecções prévias. Daí a que nos casos mais agressivos o paciente é muitas vezes obrigado a interromper a RT temporariamente ou definitivamente. (Lopes *et al.*, 2006; Lôbo & Martins, 2009; Caccelli *et al.*, 2009).

A prevalência de casos relatados de xerostomia é de 73,5% a 93%, constituindo assim uma das consequências mais frequentes induzidas pela radioterapia que pode ocorrer logo após uma semana de radiação, ou seja a partir de 10 Grays (Gy), onde a produção salivar diminui de cerca de 60 a 90%. Através da excessiva dose de radiação ocorre uma destruição dos ácinos por apoptose tornando as glândulas atroficas e fibróticas reduzindo assim a secreção de fluxo salivar e trazendo desconforto ao paciente (Turner & Ship, 2007; Kakoei, *et al.*, 2012). Existe uma relação directa entre as

alterações morfológicas glandulares e a dose de radiação. O grau de severidade das alterações provocadas nas glândulas salivares depende directamente da intensidade e do tempo de exposição destas à radiação (Jiménez *et al.*, 2009). As alterações provocadas por doses inferiores a 30 Gy podem ainda ser reversíveis, uma vez que as doses ultrapassam os 60 Gy estas podem-se tornar irreversíveis (Turner & Ship, 2007; Kakoei, *et al.*, 2012; Caccelli *et al.*, 2009). Contrariamente às glândulas minor que mostraram ter muito mais resistência às alterações morfológicas, as glândulas mais afectadas pelas radiações foram as glândulas major, principalmente a parótida. Além disso, surgem também alterações ao nível da composição salivar, isto é, concentrações mais elevadas de proteínas, de cálcio e de cloreto de sódio, uma diminuição da capacidade tampão e do pH, que pode levar a um aumento da susceptibilidade a infecções orais e ao aparecimento de cáries dentárias (Jiménez *et al.*, 2009). Segundo Tschoppe *et al.* (2010), numa fase inicial de RT, a qualidade da saliva é sujeita a um aumento da viscosidade e a um ph mais ácido, assim como há um aumento da concentração de proteínas e das imunoglobulinas, leva ao aparecimento de sequelas orais como a mucosite e a hipossalivação. Estes pacientes estão assim sujeitos a uma desmineralização mais acentuada do esmalte, assim como a um aumento da microflora altamente cariogénica: *Lactobacillus*, *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus*, levando ao aparecimento de cáries radio-induzidas após a RT. Enquanto a microorganismos periodonto-patogénicos: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* não sofreram alterações significativas (Tschoppe *et al.*, 2010) (Figura 8).

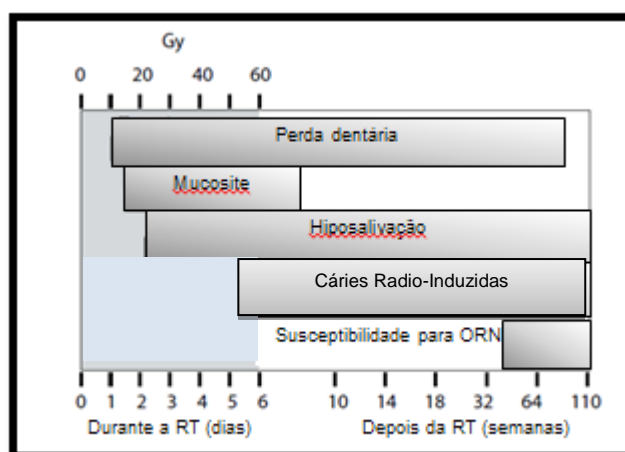


Figura 8: Diagrama esquemático das sequelas provocadas pela radioterapia ao longo do tempo (adaptado de Tschoppe *et al.*, 2010)

Outros estudos referem que após seis semanas de RT existe uma diminuição dos níveis de proteínas, do fluxo salivar e da  $\alpha$ -amilase (Chitra & Shyamala Devi, 2008), estas baixas concentrações podem ser causadas pela destruição dos ácinos, pela incompleta regeneração tecidual ou pelos danos vasculares celulares induzidos pela radiação. As concentrações de imunoglobulinas foram também investigadas, e foi observado que durante a RT os níveis de IgA e IgG aumentaram conferindo protecção contra infecções, mas logo após terminar o tratamento estes diminuíram consideravelmente (Brown *et al.*, 1976 citado por Tschoppe *et al.*, 2010).

Segundo Brockstein *et al.* (2010), o grau de xerostomia está directamente ligado com o volume de tecido irradiado, assim a prevenção dos danos causados nas glândulas salivares durante a RT deve ser uma prioridade, utilizando de novas abordagens como a Radioterapia de Intensidade Modulada, agentes citoprotectores (Souza *et al.*, 2000; Mravak-Stipetic, 2012) e transplantes de glândulas (Lopes *et al.*, 2006; Mravak-Stipetic, 2012).

### 5.2.5. Outras Causas

Outra causa associada à xerostomia é a desidratação, isto deve-se a uma entrada insuficiente de fluidos ou a uma perda exagerada de fluidos como vomitar, diarreia, poliúria ou incontinência. A cafeína e o álcool actuam como diuréticos podendo levar também a esta condição. Causas mais raras de anomalias de desenvolvimento, como aplasia ou agenésia das glândulas também podem contribuir para tal (Kleinegger, 2007; Gupta *et al.*, 2006). Além disso, o fluxo salivar pode também ser afectado por obstruções, sialolitíases, por infecções, sialoadenites ou por estenoses de conductos (Gallardo, 2008; Feio & Sapeta, 2005).

A perda de estímulos em pacientes que não conseguem mastigar pode também ser uma causa de xerostomia, assim como ter uma respiração oral, onde há desidratação das mucosas (Kleinegger, 2007; Gallardo, 2008). É um ciclo vicioso que se forma: se há xerostomia, há uma menor estimulação dos receptores do gosto, que leva a uma menor estimulação da via gustativa, que por sua vez leva a uma menor produção de saliva (Almeida, 2007).

Outras patologias que estão associadas à xerostomia são a sarcoidose, a fibrose quística, hepatite C (HCV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome de ardência bucal, doenças crônicas auto-imunes, disfunções hormonais (tiróide e diabetes descontrolada), doenças neurológicas (parkinson, paralisia cerebral, paralisia facial), stress, ansiedade e depressão. (Guggenheimer & Moore, 2003; Aps & Martens, 2005; Fávares *et al.*, 2006; Gupta *et al.*, 2006; Mese & Matsuo, 2007).

De acordo com um estudo feito por Dodds *et al.* (2005), foi demonstrada uma relação entre mulheres na pós-menopausa, sem terapia de substituição hormonal (TSH), e uma diminuição do fluxo salivar. Noutro estudo feito por Lopes *et al.* (2008), foi igualmente revelada uma alteração quantitativa do fluxo salivar e que a prevalência de xerostomia nestas mulheres é de 50%.

Outra das causas pode ser a doença do enxerto versus hospedeiro que é caracterizada por uma destruição dos tecidos das glândulas salivares levando a uma diminuição do fluxo. Isto pode surgir logo após um transplante, ou cerca de 100 dias depois (Aps & Martens, 2005).

## 6. Diagnóstico da Xerostomia

O diagnóstico definitivo de um paciente com xerostomia ou hipossalivação é obtido através da história clínica, da avaliação clínica oral e de exames complementares de diagnóstico como a sialometria e a sialografia se necessário (Berti-Couto *et al.*, 2012). Tem sido difícil fundamentar que existe uma hipofunção salivar em pacientes que se queixam de xerostomia, contudo é estimado que é necessário uma redução de 50% das secreções salivares para que surja sensação de boca seca (Mahvash Navazesh, 2003).

### 6.1. Avaliação da História Clínica

A possibilidade de ter xerostomia é um factor a ter em conta até nos pacientes que não têm qualquer tipo de sintomatologia. É essencial ter uma história clínica completa incluindo as doenças sistémicas que já tenham sido diagnosticadas, e saber se existem novos sintomas (Kleinegger, 2007). Além disso é muito importante que se faça um exame minucioso da lista de medicamentos que o paciente toma (Ekström *et al.*, 2012), assim como a causa das suas administrações, as dosagens e a duração da terapia. É também relevante ter a história médica dentária (Kleinegger, 2007).

Segundo vários autores, Guggenheimer e Moore (2003), Gupta *et al.* (2006), Kleinegger (2007) e Gallardo (2008) foram desenvolvidas as seguintes perguntas de maneira a ajudar os médicos dentistas a identificar pacientes com ou em risco de desenvolver uma hipofunção das glândulas salivares e possível xerostomia:

- A quantidade de saliva na sua boca parece ser muita? Muito pouca? Ou não se apercebe disso?
- Tem dificuldades a deglutir, mastigar ou falar?
- Tem a sensação de boca seca quando come?
- Precisa de juntar algum tipo de líquido para ajudá-lo a engolir alimentos secos?

Uma resposta afirmativa a uma destas perguntas é indicativo de uma disfunção salivar ou de sensação de boca seca. Nos pacientes que apresentam sintomas, ou seja, que se dirigem ao consultório por terem a sensação de boca seca, o melhor é documentar o início, a frequência e a gravidade, muitas vezes utiliza-se uma VAS,

*visual analogue escale*, ou seja uma escala analógica visual, para poder comparar o nível de xerostomia numa primeira consulta e nas seguintes (Mahvash Navazesh, 2003)

Mesmo que um paciente não apresente sintomas de xerostomia é importante que o médico dentista faça estas questões uma vez que o paciente pode não estar a dar as informações necessárias ao diagnóstico, a não ser que estas sejam perguntadas (Mahvash Navazesh, 2003)

Uma vez feitas as perguntas e a história clínica completa é importante fazer uma avaliação clínica detalhada das glândulas salivares, das mucosas, dos lábios e dos dentes, porque qualquer alteração pode indicar presença de xerostomia (Kleinegger, 2007).

## **6.2. Avaliação Clínica Oral**

É importante avaliar as glândulas salivares, se houve algum aumento de volume, a dureza das glândulas à palpação (Mahvash Navazesh, 2003), assim como se existe algum exsudado purulento na saliva e se as glândulas são capazes de produzir saliva enquanto massajadas (Kleinegger, 2007). Nos casos em que existe SS há uma hipertrofia da parótida (Feio & Sapeta, 2005).

A avaliação dos tecidos moles também é essencial, verifica-se o estado das mucosas, se estão desidratadas, descoloradas, atrofiadas, fissuradas ou lobuladas (Mahvash Navazesh, 2003; Berti-Couto *et al.*, 2012), assim como se existe acumulação de saliva no pavimento bucal, se existem lesões eritematosas, se há presença de queilite angular (Feio & Sapeta, 2005). Verifica-se também a língua, se está fissurada ou não, se os lábios estão hidratados ou ressequidos e se há halitose (Kleinegger, 2007). É igualmente indispensável avaliar as cáries tratadas e não tratadas, e se houve recorrência (Mahvash Navazesh, 2003), assim como se existe uma acumulação densa de placa bacteriana (Kleinegger, 2007).

Um diagnóstico clínico simples, rápido e eficaz pode permitir que se inicie imediatamente uma terapia apropriada para a xerostomia (Berti-Couto *et al.*, 2012).

### **6.3. Exames Complementares de Diagnóstico**

Actualmente são numerosos os procedimentos e métodos utilizados no diagnóstico de patologias. Contudo os mais utilizados no diagnóstico de patologias salivares são a sialometria permitindo quantificar o fluxo salivar, a sialografia, a biópsia das glândulas salivares e a cintilografia (Jiménez *et al.*, 2009).

#### **6.3.1. Sialometria**

A sialometria é um método quantitativo não invasivo que permite avaliar a produção salivar quando estimulada ou não estimulada (em repouso), avaliando a existência ou não de hipossalivação. A saliva recolhida é chamada saliva total uma vez que é uma mistura de todos os fluidos orais. A saliva recolhida pode ser estimulada ou não, sendo que a estimulação é feita mediante estímulos mecânicos como a mastigação de uma pastilha de parafina. (Mahvash Navazesh, 2003; Feio & Sapeta, 2005; Silvestre *et al.*, 2009; Mravak-Stipetic, 2012).

##### **6.3.1.1. Não estimulada**

São dadas instruções ao paciente para não comer, não beber, não fumar, não realizar a sua higiene oral nem colocar nada na boca durante os 90 minutos prévios ao exame. A recolha é feita com o paciente numa posição vertical com a cabeça inclinada para a frente e olhos abertos. É primeiro pedido ao paciente que ingira a saliva que tem na boca, e que em seguida permaneça imóvel de modo a permitir que a saliva seja drenada passivamente para os lábios inferiores caindo num funil para o tubo de recolha. A recolha é feita durante 5 minutos. São considerados valores baixos de fluxo salivar não estimulado, ou em repouso, quando são inferiores a 0,2 ml/min. Estes resultados são obtidos dividindo o volume obtido na recolha (em ml) por 5 minutos. (Mahvash Navazesh, 2003; ; Feio & Sapeta, 2005; Kleinegger, 2007)

##### **6.3.1.2. Estimulada**

Os procedimentos prévios à recolha do fluxo salivar são os mesmos referidos anteriormente para a sialometria não estimulada. Contudo tratando-se do fluxo salivar estimulado o paciente tem que mastigar uma pastilha de parafina em aproximadamente 45 vezes por minuto. A recolha é feita ao fim de cada minuto, durante um total de 5

minutos. O fluxo salivar estimulado é considerado abaixo do normal quando é inferior a 0,7 mL/min (Mahvash Navazesh, 2003; Feio & Sapeta, 2005; Kleinegger, 2007).

### **6.3.2. Sialografia**

A sialografia é procedimento mais invasivo que a sialometria, uma vez que se trata de um exame radiográfico que envolve uma injeção de um elemento radiopaco (iodo) no canal excretor das glândulas salivares com a finalidade de se observar a permeabilidade dos ductos e detectar possíveis cálculos salivares ou destruição glandular. É mais utilizado no diagnóstico da síndrome de Sjögren (Gupta *et al.*, 2006; Fávoro *et al.*, 2006; Gallardo, 2008).

### **6.3.3. Biópsia das Glândulas Salivares Minor**

Qualquer alteração histológica revelada numa biópsia das glândulas salivares minor pode ser indicador de uma patologia local ou sistémica que afecta a secreção salivar. A biópsia é feita na face interna do lábio inferior com administração de anestesia local. Este método de diagnóstico é fundamental para patologias como a SS e neoplasias das glândulas. As alterações histológicas tanto podem ser reversíveis como irreversíveis, no caso de serem causadas por medicação estas são reversíveis assim que a medicação for descontinuada, no caso da SS as alterações encontradas já são permanentes. (Gupta *et al.*, 2006; Mahvash Navazesh, 2003; Gallardo, 2008).

Uma das complicações que pode surgir após biópsia das glândulas salivares é hemorragia que pode ser controlada por compressão imediata ou por cauterização dos tecidos, injectar anestésico local com vasoconstritor também pode ajudar à hemóstase (Chung, 2007).

### **6.3.4. Cintilografia**

É técnica não invasiva que permite visualizar o mecanismo excretor das glândulas avaliando assim a sua funcionalidade. Isto é feito através da injeção intravenosa de

tecnécio 99, um radioisótopo, nas glândulas e como o seu epitélio é capaz de captá-lo e excretá-lo, é em seguida avaliada a sua excreção na saliva. Este método é útil para saber o tempo de incorporação e o de excreção, sabendo assim se existe algum atraso. É também vantajoso para prever a efectividade dos sialogogos nas glândulas, uma vez que estes estimulam a secreção salivar. Os tumores malignos não são capazes de captar este radioisótopo (Almeida, 2007; Kleinegger, 2007; Gallardo, 2008; Jiménez *et al.*, 2009).

### **6.3.5. Outros Exames**

A ecografia é um exame fácil de executar que utiliza os raios X simples; nas glândulas salivares é útil para a detecção de cálculos e a presença de lesões. A tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) são utilizados no diagnóstico de neoplasias, pois permitem determinar a evolução clínica dos tumores assim como a sua invasão nos tecidos e a sua metastização. A grande vantagem da RM é a melhor visualização dos tecidos moles. Estas técnicas não são utilizadas no diagnóstico de disfunções salivares (Almeida, 2008).

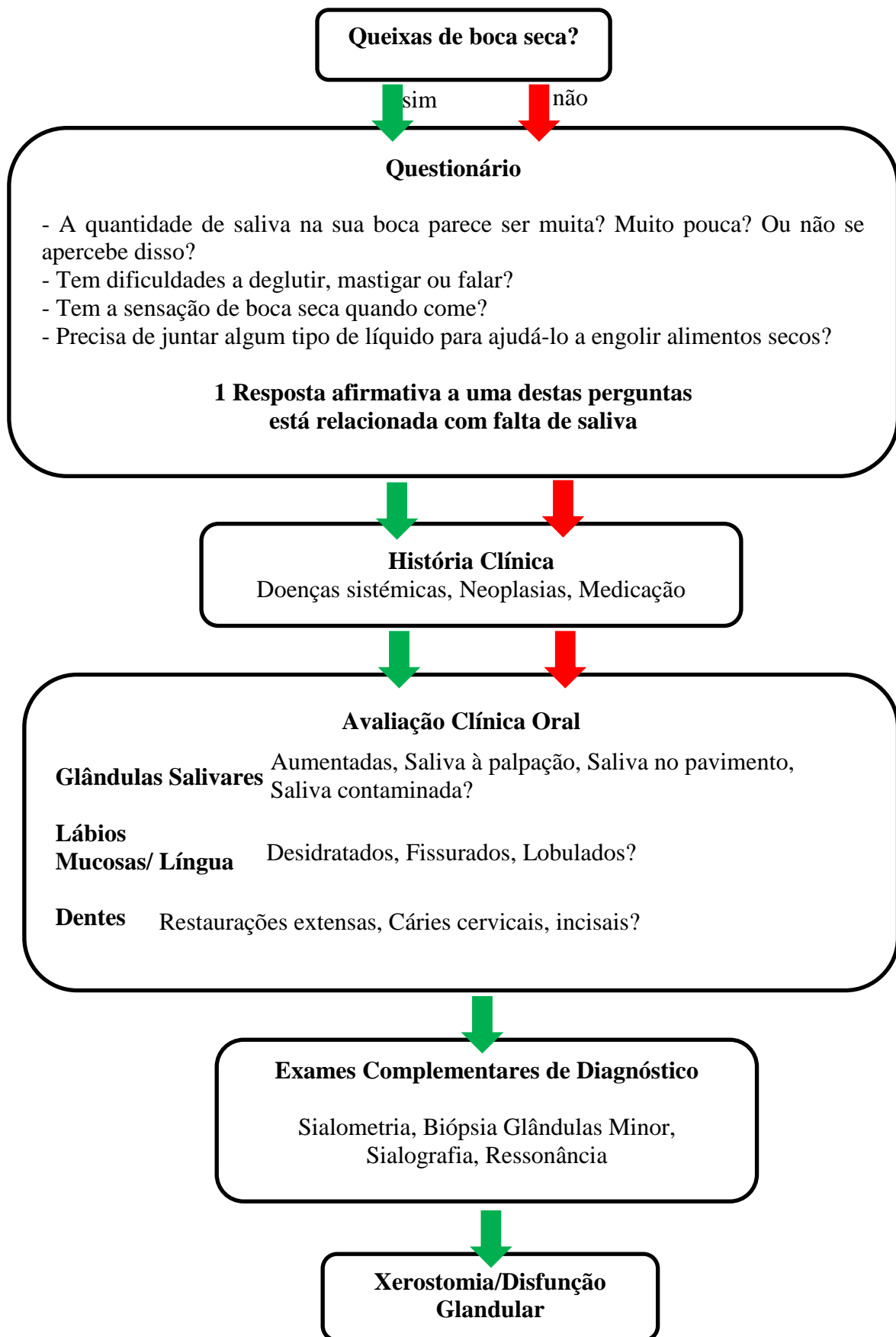


Figura 9: Fluxograma para o Diagnóstico da Xerostomia ou Disfunção das Glândulas Salivares (adaptado de Mahvash Navazesh, 2003)

## 7. Manifestações Oraís associadas à Xerostomia

Assim que existem disfunções das glândulas salivares, nomeadamente hipofunção, e surge a xerostomia, distúrbios quer transitórios que permanentes ocorrem na cavidade oral (Turner & Ship, 2007). Os manifestações clínicas orais que surgem como efeito da hipossalivação são:

- Caries dentárias
- Lábios secos
- Boca seca
- Disfagia
- Disgeusia
- Gengivite
- Halitose
- Mucosite
- Problemas na mastigação
- Candidíase oral
- Próteses mal adaptadas
- Dificuldade na fala
- Dificuldade em dormir
- Lesões traumáticas orais

### 7.1. Cáries Dentárias

Existe uma relação directa entre a diminuição do fluxo salivar com o aparecimento de lesões de cárie assim como de halitose (Silvestre *et al.*, 2009). A diminuição do fluxo salivar aumenta o risco de lesões de cárie, principalmente de cáries cervicais, de erosão do esmalte e de doença periodontal (Mravak-Stipetic, 2012). A presença de lesões de cárie é especialmente comum entre os idosos, que tendo um número mais elevado de superfícies dentárias previamente restauradas assim como recessões gengivais, têm os dentes mais susceptíveis a desenvolverem cáries de superfície radicular. (Turner & Ship, 2007). Com a falta de saliva suficiente para restabelecer o pH oral e regular as populações bacterianas, a boca é rapidamente colonizada com microrganismos associados à cárie (Turner & Ship, 2007). Quando

existe falta de saliva, existe uma diminuição do reservatório de cálcio e de fosfatos fazendo com que a remineralização não ocorra. A perda da capacidade tampão da saliva em controlar o pH faz com que este se torne ácido, desmineralizando as superfícies dentárias que levam a formação de cáries (Sue *et al.*, 2011).

Existe também uma evidência que a hiperglicemia nos diabetes tipo 1 juntamente com a diminuição do fluxo salivar leva a uma diminuição da mineralização do esmalte predispondo assim estes doentes a lesões de cárie (Mravak-Stipetic, 2012). Quando há ingestão de alimentos, as bactérias acidogénicas presentes na flora oral fermentam os hidratos de carbono a produzir ácido láctico que leva a uma diminuição do pH, assim se há falta de saliva e a capacidade tampão da saliva está comprometida, o pH mantém-se baixo o que torna a cavidade oral propícia a cáries dentárias (Sue *et al.*, 2011).

## **7.2. Falta de Retenção das Próteses**

A saliva desempenha um papel fundamental na retenção de próteses dentárias uma vez que factores como adesão, coesão e tensão superficial estão intimamente interligados e todos dependem da presença de saliva. Além disso, a presença de saliva permite que a utilização de prótese se torne confortável. A adesão é a interacção entre duas superfícies, é a ligação que se dá entre a base da prótese e o epitélio da mucosa, a coesão é a força de atracção entre os constituintes da saliva, e a tensão superficial é propriedade que um líquido possui de manter as moléculas unidas na sua superfície, neste caso da saliva manter a prótese encaixada. A saliva permite que haja um assentamento adequado da prótese nas mucosas possibilitando a sua utilização (Mahvash Navazesh, 2003; Turner *et al.*, 2008).

A falta de saliva e de lubrificação na interface mucosa/prótese faz com que a retenção das próteses esteja diminuída. Além disso compromete funções básicas como a mastigação, a deglutição e a fala tornando as próteses dolorosas e levando à sua desinserção, causando embaraço social, e podendo também afectar a alimentação dos pacientes. Podem surgir lesões como a estomatite protética associada à presença de fungos sendo geralmente diagnosticada com base em achados clínicos, apesar da microscopia poder confirmar o diagnóstico clínico. Com a hipossalivação e o uso de prótese surgem ulcerações nas mucosas, que se não forem tratadas pode ocorrer uma

hiperplasia reaccional reactiva desenvolvendo-se em seguida num *epulis fissuratum* que surge no sulco vestibular e a cirurgia é necessária para sua remoção. É referido que estes pacientes queixam-se de ardor nas mucosas pela fricção que se dá entre a mucosa e as próteses (Turner & Ship, 2007; Turner *et al.*, 2008).

### **7.3. Candidíase Oral**

A falta de lubrificação pode resultar em lesões ulcerativas traumáticas nas mucosas assim como a um aumento da susceptibilidade a infecções fúngicas (Mravak-Stipetic, 2012). Os pacientes com hipossalivação estão mais susceptíveis a desenvolver candidíase oral nomeadamente na mucosa oral, e esta pode apresentar-se com uma pseudomembrana, um eritema dos tecidos subjacentes e/ou uma sensação de queimadura da língua e dos tecidos moles intra-orais. Geralmente coloniza os cantos da boca, chamada queilite angular, zonas onde os lábios estão gretados e secos. (Turner & Ship, 2007).

O risco de infecção está aumentado em pacientes portadores de próteses dentárias, diabéticos, fumadores, com síndrome de Sjögren e em pacientes que fazem terapia com corticosteróides e imunossupressores. Estes últimos por reduzirem a resistência natural da mucosa (Guggenheimer & Moore, 2003; Mravak-Stipetic, 2012). A candidíase oral é bastante recorrente em pacientes com xerostomia (Mravak-Stipetic, 2012)

### **7.4. Disfagia**

A saliva é essencial à digestão e à preparação do bolo alimentar e por isso pacientes com hipossalivação têm dificuldade em deglutir e mastigar os alimentos, principalmente os alimentos secos e por isso muitos sentem necessidade de ingerir líquidos para tal. Este tipo de problemas leva muitas vezes a alterações na dieta que podem comprometer o estado nutricional dos pacientes. (Turner & Ship, 2007). Foi demonstrado num estudo feito em 2012 por Berti-Couto *et al.*, que existe uma relação entre a xerostomia e a disfagia, assim como uma relação com um aumento da frequência de líquidos. Foi reportado que existe 29% de disfagia e 25% de dificuldade em mastigar alimentos secos assim como 48% de dificuldade em comunicar em pacientes com

xerostomia (Gomes *et al.*, 2011). A dificuldade na fala e na alimentação podem posteriormente prejudicar as interações sociais e levar a que alguns pacientes evitem compromissos sociais (Turner & Ship, 2007).

### **7.5. Disgeusia**

O paladar pode ficar alterado uma vez que a saliva estimula os receptores gustativos localizados nas papilas gustativas da língua (Turner & Ship, 2007). Muitos fármacos são responsáveis pela perda ou por alterarem o paladar dando um sabor metálico ou podem até levar a halitose (Aps & Martens, 2005; Gallardo, 2008). Apesar da disgeusia estar associada ao envelhecimento, pacientes com síndrome de Sjögren, submetidos a radioterapia e outras condições experienciam uma diminuição da capacidade de detectar e reconhecer muitos estímulos gustativos (Turner & Ship, 2007; Satoh-Kuriwada *et al.*, 2009).

### **7.6. Boca Seca**

A xerostomia noturna é comum nestes pacientes, porque a produção de saliva normalmente atinge seus níveis circadianos mais baixos durante o sono, e o problema pode ser exacerbado pela respiração oral (Turner & Ship, 2007)

As características clínicas mais comuns da xerostomia são: sensibilidade, ardor e dor na mucosa. Existe igualmente uma alteração da saliva tornando-se mais viscosa e acumulando-se no dorso da língua podendo levar a halitose. A língua pode ficar inflamada com um aspecto fissurado acompanhada por uma atrofia das papilas filiformes (Pires & Miranda, 2009). Queixas subjectivas de halitose, boca e língua ardente assim como intolerância a alimentos ácidos e picantes também têm sido relatados. Superfícies mucosas tais como língua, mucosa jugal, pavimento da boca, palato e faringe tornam-se desidratadas e friáveis (Turner & Ship, 2007).

## 7.7. Doença Periodontal

A doença periodontal progride mais rapidamente e é bastante mais severa nos diabéticos. Existe uma relação bidireccional entre a diabetes e a doença periodontal, onde a doença periodontal piora o controlo glicémico, e a diabetes aumenta a probabilidade de periodontite severa (Yuen et al., 2003). Um diabético não controlado e fumador é considerado um factor de risco para a doença periodontal, e é mais susceptível a uma perda óssea alveolar (Ship, 2003). A probabilidade de um diabético desenvolver uma doença periodontal é de cerca três vezes maior que numa pessoa não diabética (Moore *et al.*, 2001). As neuropatias periféricas podem prejudicar a utilização de dispositivos de higiene oral, assim como uma retinopatia que pode levar à cegueira comprometendo uma boa higiene oral (Ship, 2003). A ingestão de hidratos de carbono favorece o aparecimento de lesões de cárie e é necessário fazer uma dieta equilibrada (Yuen *et al.*, 2009).

Os indivíduos com depressão têm um risco mais alto de desenvolver doença periodontal por negligenciarem a higiene oral, por terem hábitos tabágicos e por terem uma alteração da resposta imunitária, o que juntamente com a presença de xerostomia favorece a colonização bacteriana, levando à periodontite (Almeida *et al.*, 2012).

## 7.8. Microbiologia associada à Hiposalivação

Num estudo feito pelo Journal of Dental Research, foram analisados os microrganismos presentes num grupo de 14 sujeitos todos com hiposalivação. O grupo de estudo, de  $53 \pm 7$  anos de idade, não tinha história de radioterapia e não mostrou sinais de inflamação nas glândulas salivares na biópsia. Todos tinham dentes com uma média de  $24 \pm 3$  dentes. As suas taxas de secreção de saliva foram de  $0,03 \pm 0,02$  mL / min (não estimulada) e  $0,84 \pm 0,65$  ml / min (estimulada). O grupo controle correspondeu ao grupo de estudo de acordo com a idade, sexo e número de dentes. Foram encontrados, estreptococos mutans em todos os pacientes do grupo com hiposalivação, assim como lactobacilos (Almstahl & Wikstrom, 1999). As bactérias acidogénicas estreptococos mutans e lactobacilos são as que têm uma maior contribuição para a formação de cáries dentárias, os seus níveis são mais elevados em pacientes com hiposalivação (Sue *et al.*, 2011).

Quando a taxa de secreção salivar é baixa, uma acumulação de placa assim como um aumento no número de microrganismos na saliva pode ser esperado. Com o aumento da espessura da placa, há normalmente um aumento simultâneo na proporção de bactérias anaeróbicas gram-negativas. O tempo de remoção dos açúcares é prolongado e a capacidade tampão diminuiu quando as taxas de secreção são baixas. Para um cuidado preventivo eficaz da saúde oral e avaliação das necessidades de tratamento para doenças induzidas por microrganismos na cavidade bucal em pacientes com hipossalivação, é importante que os profissionais tenham um conhecimento profundo sobre o efeito da diminuição do fluxo salivar sobre a flora microbiana oral (Almstahl & Wikstrom, 1999).

A prevalência de hipossalivação na população adulta é de 25%, e há estudos que demonstram que é mais comum nas mulheres do que nos homens. Foi igualmente encontrada uma baixa capacidade tampão em correlação com uma hipossalivação (Sreebny & Valdini, 1988; Nederfors *et al.*, 1997 citado por Almstahl & Wikstrom, 1999). Parece que só ocorre um aumento significativo de estreptococos mutans e lactobacilos na cavidade oral, quando ambas as taxas de saliva estimulada e não estimulada se encontram muito baixas ou quase indetectáveis. Muitas vezes, a radioterapia na região da cabeça e pescoço, destrói as glândulas salivares, total ou parcialmente, resultando na interrupção quase total da secreção do fluxo salivar. Estes pacientes também têm um aumento significativo de populações de *S. mutans* e de lactobacilos (Brown *et al.*, 1975; Keene *et al.*, 1987; Weerkamp *et al.*, 1987 citados por Almstahl & Wikstrom, 1999).

Indivíduos com síndrome de Sjögren primária, em que tanto o fluxo não estimulado como o estimulado são muito baixos, apresentaram um número alto de estreptococos do grupo mutans e lactobacilos (Lundstrom & Lindstrom, 1995; Almstahl *et al.*, 1999). Indivíduos com hipossalivação induzida por medicamentos e uma taxa de secreção estimulada quase normal não mostraram nenhum aumento na lactobacilos ou estreptococos mutans (Beighton *et al.*, 1991). Os resultados indicam que, uma baixa taxa de secreção salivar, promove uma flora associada ao desenvolvimento da cárie.

Alguns estreptococos, estreptococos mutans, sintetizam polissacarídeos com o dextrano e levanos, a partir da sacarose e contribuem para a formação da cárie dentária (Samaranayake, 2013).

## 7.9. Prevenção e Tratamento das Manifestações Orais

É de extrema importância que o médico dentista instrua o paciente a adotar medidas específicas na prevenção das complicações orais associadas à xerostomia que possam surgir, assim como o devido tratamento (Turner & Ship, 2007; Gupta *et al.*, 2006).

Em relação às cáries dentárias, é importante que o paciente tome medidas de prevenção específicas para prevenir a sua formação. Deve ter uma dieta baixa em açúcares uma vez que a existência de sacarose promove a formação de cáries. A substituição de açúcares por adoçantes é fundamental uma vez que estes não são fermentados ou então são fermentados mais lentamente pelos microrganismos, assim previne-se a desmineralização do esmalte e estimula-se a remineralização. A utilização de xilitol, um adoçante natural inibe a formação de cáries reduzindo a quantidade de ácido produzido pelas bactérias, é aconselhada a sua utilização em pastilhas elásticas ou rebuçados pelo menos 5 vezes por dia (Curro, 2008; Sue *et al.*, 2011).

A utilização de flúor reduz igualmente a formação de cáries na medida em que o flúor diminui a desmineralização reduzindo a solubilidade do esmalte, e aumenta a remineralização atraído íões cálcio e fosfato para a superfície do esmalte. O flúor interfere no metabolismo bacteriano inibindo a enolase e assim reduz a concentração de bactérias na boca. Assim é importante utilizar flúor diariamente em pacientes com xerostomia nos dentífricos contendo 0,05 % de fluoreto de sódio (< 1500ppm), em géis (1% fluoreto de sódio, 0,4% fluoreto estanoso), e em vernizes uma vez de 3 em 3 meses (5% de fluoreto de sódio). É igualmente essencial consultas de rotina a cada 6 meses, e controlo com *bitewings* anualmente (Turner & Ship, 2007; Sue *et al.*, 2011). Manter um bom controlo de placa através da escovagem e do uso de fio é igualmente necessário, assim como utilizar estimulantes salivares sistémicos (Sue *et al.*, 2011). A utilização de flúor juntamente com agentes com clorhexidina é eficaz no tratamento de pacientes sujeitos a radioterapia (Gupta *et al.*, 2006).

É importante que um paciente portador de prótese mantenha as suas funções mastigatórias e deste modo é imperativo que continue a utilizar a prótese independentemente da falta de saliva. Para aliviar o desconforto é aconselhado a pulverização da prótese com *spray* de saliva artificial, a humedecê-las antes das

refeições e a ingerir mais líquidos durante as refeições. Além destas medidas a utilização de adesivos é também útil uma vez que melhora a adesão e coesão das próteses às mucosas (Turner *et al.*, 2008; Mravak-Stipetic, 2012). É igualmente importante que o Médico Dentista verifique que as próteses estão bem adaptadas e bem confeccionadas, uma vez que próteses com abas sobre estendidas produzem desconforto e ulcerações (Turner *et al.*, 2008). Têm sido desenvolvidos tratamentos inovadores para os pacientes portadores de próteses dentárias que por falta de saliva têm falta de retenção. A incorporação de depósitos de substitutos salivares nas próteses tem sido um deles, de modo a promover lubrificação e retenção (Mravak-Stipetic, 2012). É aconselhado que os pacientes não utilizem a prótese durante a noite (Gupta *et al.*, 2006)

Em relação ao tratamento da candidíase oral, uma terapêutica anti-fúngica é necessária. É aconselhado em primeiro lugar uma terapia tópica com suspensões orais e pastilhas, e só se a situação se tornar recorrente ou se o paciente for imunodeprimido é que se opta por uma terapia sistémica (cetoconazol ou fluconazol durante 8 dias). É aconselhada a administração de nistatina em gel, em suspensão oral (100.000 unidades por mL) ou em pastilhas (200.000 unidades por mL), 4 vezes por dia. Podem igualmente ser utilizados supositórios vaginais de nistatina ou de clotrimazol (10mg). A anfotericina B (25mg/mL) também mostrou ser eficaz no tratamento da candidíase oral. (Turner & Ship, 2007; Kleinegger, 2007; Mravak-Stipetic, 2012) Os pacientes portadores de próteses e com candidíase oral são aconselhados a utilizar clorhexidina na limpeza da prótese, em gel a 1% duas vezes por dia, ou em solução a 0,2% durante a noite, além dos agentes sistémicos anti-fúngicos (Gupta *et al.*, 2006). A queilite angular é tratada com anti-fúngicos e com agentes anti inflamatórios (Turner & Ship, 2007).

## 8. Tratamento da Xerostomia

O tratamento da xerostomia depende da causa e do grau de destruição das glândulas salivares, assim compromete a abordagem etiológica, estimulante, sintomática ou paliativa (Mravak-Stipetic, 2012). O objectivo do tratamento passa por aliviar o desconforto causado pela sensação de boca seca e manter a cavidade hidratada (Mese & Matsuo, 2007). O tratamento inicial deve ser uma abordagem etiológica e só depois iniciar uma terapêutica com estimulantes salivares. Os substitutos salivares devem ser utilizados sempre que necessário com o propósito de impedir que os sintomas se agravem e que as mucosas se deterioreem (Silvestre *et al.*, 2009). É necessário saber se o estado de destruição glandular para poder optar pela melhor abordagem. Em casos onde ainda existe alguma função residual os substitutos salivares não proporcionam tanto alívio como os estimulantes salivares (Mravak-Stipetic, 2012).

### 8.1. Medidas de Prevenção e Estimulação Salivar Local

É de extrema importância que sejam aplicadas medidas de prevenção no desenvolvimento da xerostomia ou seja, actuar sobre a causa (ajuste de doses de medicação, controlar a glicémia de um diabético não controlado), e manter as funções salivares utilizando sialogogos (Mravak-Stipetic, 2012).

O paciente deve evitar:

- Consumir de bebidas alcoólicas (Ettinger, 1996; Coimbra, 2009; Mravak-Stipetic, 2012)
- Hábitos tabágicos (Ettinger, 1996; Coimbra, 2009; Mravak-Stipetic, 2012)
- Consumir cafeína (chá e café) (Coimbra, 2009; Mravak-Stipetic, 2012)
- Consumir de alimentos condimentados, picantes, secos e consistentes (Ettinger, 1996; Coimbra, 2009)
- Consumir alimentos moles e líquidos pois promovem a formação de placa bacteriana (Coimbra, 2009)
- Consumo de alimentos e bebidas doces, ácidas ou com gás (Ekström *et al.*, 2012)

- Utilizar colutórios com álcool pois secam ainda mais a mucosa oral (Guggenheimer & Moore, 2003; Coimbra, 2009; Mravak-Stipetic, 2012)
- Utilizar açúcar nas bebidas ou nos alimentos pois promove a cárie dentária (Mravak-Stipetic, 2012)
- O excesso de bebidas com gás ou de vinho pois promove a erosão dentária (Mravak-Stipetic, 2012)
- Utilizar um meio de retenção adesivo para as próteses (Mravak-Stipetic, 2012)

O paciente deve:

- Manter uma boa higiene oral (Coimbra, 2009; Etström *et al.*, 2012)
- Utilizar flúor tópico diariamente (Coimbra, 2009; Etström *et al.*, 2012)
- Manter-se hidratado entre oito a dez copos de água diários (Ettinger, 1996; Coimbra, 2009) para facilitar a mastigação e a deglutição, e até promover um paladar mais acentuado (Mravak-Stipetic, 2012)
- Utilizar substitutos salivares três vezes ao dia (Coimbra, 2009)
- Estimular o fluxo salivar mastigando pastilhas elásticas sem açúcar (Coimbra, 2009; Gallardo, 2008; Mravak-Stipetic, 2012)
- Mastigar alimentos duros como cenouras cruas diariamente (Coimbra, 2009; Gallardo, 2008), e frutas ácidas (maçã e ananás) mostraram eficácia na estimulação salivar (Mravak-Stipetic, 2012)
- Beber leite, uma vez que este é capaz de lubrificar a mucosa e neutralizar os ácidos (Coimbra, 2009),
- Utilizar clorhexidina tópica se apresentar índices cariogênicos altos (Coimbra, 2009);
- Tomar vitaminas B, C e D assim como minerais: cálcio e magnésio (Côrte-Real *et al.*, 2011) de modo a compensar as carências nutricionais que possam surgir associadas à perda dentária nos idosos
- É aconselhado a utilizar um desumificador durante a noite onde a diminuição do fluxo salivar é ainda maior (Mravak-Stipetic, 2012)

Muitas das medidas acima referidas constituem formas de estimulação gustatória e mecânica. A estimulação gustatória é feita através de constituintes encontrados na alimentação como o ácido ascórbico presente na laranja, o ácido málico presente na maçã e pêra e o ácido cítrico no limão que promovem a secreção salivar. Estes constituintes também se podem encontrar sob a forma farmacêutica (comprimidos ou solução) mas não são aconselhados pois encontram-se em maior concentração e promovem efeitos secundários como a desmineralização do esmalte, aumentando o risco de cárie e de infecções, além de causarem inflamação das mucosas. A estimulação mecânica é feita através da mastigação, ou seja, através de pastilhas elásticas sem açúcar ou de rebuçados. Podem contudo ser contra-indicados em pacientes edêntulos, portadores de próteses mal adaptadas, com patologias gástricas, com patologias da articulação temporo-mandibular (Pedrazas, Leitão de Azevedo, & Torres, 2007).

## **8.2. Estimulantes Salivares: Estimulação Sistémica**

Os estimulantes salivares ou sialogogos são medicamentos agonistas colinérgicos, ou seja, produzem de modo similar a acção da acetilcolina no sistema nervoso parassimpático. Podem também ser chamados medicamentos parassimpaticomiméticos e são divididos em dois grupos: os de acção directa sobre os receptores colinérgicos e os de acção indirecta que inibem a acetilcolinesterase, enzima capaz de inibir a acetilcolina, tendo por isso um efeito sobre o tempo de acção desta. A pilocarpina é um fármaco de acção directa (Souza de Oliveira, 2008).

### **8.2.1. A Pilocarpina**

A pilocarpina é uma amina terciária extraída de um alcalóide natural, *pilocarpus jaborandi*, é um medicamento parassimpaticomimético com efeitos semelhantes aos da acetilcolina, capaz de se ligar não selectivamente aos receptores muscarínicos, estimulando a secreção das glândulas exócrinas (Coimbra, 2009; Bernardi *et al.*, 2002; Donat *et al.*, 2004). Foi desenvolvida inicialmente para tratamento do glaucoma, mas hoje em dia é indicada no tratamento sistémico de xerostomia induzida por radiação, por medicação ou por síndrome de Sjögren, uma vez que mostrou ser bastante eficaz na melhoria dos sintomas *sicca* quer orais quer oculares (Bernardi *et al.*, 2002; Fávoro *et*

*al.*, 2006). Além dos efeitos sobre a secreção salivar, a pilocarpina estimula a contracção dos músculos estimulando a motilidade gastro-intestinal, urinária, brônquica e biliar levando a efeitos secundários (Fávaro *et al.*, 2006). Os efeitos secundários ocorridos são sudorese excessiva, cefaléias, náuseas, poliúria, calafrios, corrimento nasal, rinite, palpitações, lacrimejamento, rubor facial, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (Donat *et al.*, 2004; Fávaro *et al.*, 2006; Mese & Matsuo, 2007). Não é tão eficaz na prevenção da xerostomia quando administrada em *spray* ou em pastilhas (Coimbra, 2009; Bernardi *et al.*, 2002). Foi demonstrado que quando usada em pacientes com síndrome de Sjögren primária foram notados menos efeitos adversos (Van der Reijden *et al.*, 1999).

Pode apresentar-se sob a forma de comprimidos e a dosagem recomendada é de 5 mg três vezes por dia, ou sob a forma de gotas, em que a dose aconselhada é de 1 ou 2 gotas a 5% três vezes por dia sobre a língua (Gallardo, 2008). A dose que mostrou mais eficácia foram 10 gotas a 1% ou 5 gotas a 2%, quatro vezes por dia durante 12 semanas (Pedrazas *et al.*, 2007). Após a sua administração, o fluxo salivar aumenta rapidamente, em apenas quinze minutos e atingindo o seu pico máximo após uma hora, sendo que o seu tempo de acção perdura durante cerca de duas a três horas (Van der Reijden *et al.*, 1999; Mravak-Stipetic, 2012).

A pilocarpina pode ser utilizada como terapia de manutenção por longos períodos de tempo e, como terapia de salvaguarda das glândulas salivares durante RT reduzindo assim o grau de destruição provocado (Mravak-Stipetic, 2012). Contudo o efeito de estimulantes salivares em glândulas destruídas pela radioterapia e em pacientes com síndrome de Sjögren é limitado (Atkinson & Baum, 2001).

### **8.2.2. A Cevimelina**

A cevimelina é também um parassimpaticomimético mas este é específico para os receptores muscarínicos M1 e M3 (glandular), mas mostrou ser mais eficaz no tratamento dos pacientes com SS. (Mese & Matsuo, 2007; Turner & Ship, 2007; Coimbra, 2009). O facto deste fármaco ter afinidade para determinados receptores permite minimizar os efeitos cardiovasculares e pulmonares que a pilocarpina tem

(Gupta *et al.*, 2006; Pedrazas *et al.*, 2007). E por isso é bastante melhor tolerado e é aconselhado em pacientes cardiovasculares (Pedrazas *et al.*, 2007). Efeitos secundários são náuseas, sudorese, efeitos gastro-intestinais, poliúria, hipotensão e depressão respiratória (Ekström *et al.*, 2012). A dose recomendada é de 30 mg, três vezes por dia durante 6 a 12 semanas (Donat *et al.*, 2004; Pedrazas *et al.*, 2007). Tem um tempo de semi-vida maior que a pilocarpina o que lhe confere maior durabilidade, e tem também menos efeitos secundários (Mese & Matsuo, 2007; Coimbra, 2009). O seu efeito pode persistir até 6h (Feio & Sapeta, 2005). Apesar de ser um fármaco que alivia a xerostomia, este tem pouco tempo de utilização clínica e são necessários mais estudos para determinar a sua segurança e os seus efeitos (Ribeiro da Silva *et al.*, 2008).

### **8.2.3. Outros**

A fisostigmina é também um parassimpaticomimético mas de acção indirecta, ou seja inibe a acetilcolinesterase de forma reversível, potenciando a actividade colinérgica durante o seu tempo de acção (Souza de Oliveira, 2008). Estudos mais recentes mostraram que a utilização tópica na mucosa oral de fisostigmina mostrou ser eficaz como alternativa ao tratamento sistémico (Ekström *et al.*, 2012).

O betanecol outro agente colinérgico, análogo da acetilcolina mas resistente à acção das colinesterases, actua ao nível dos receptores muscarínicos aumentando a secreção salivar. Foi utilizado em pacientes irradiados numa dose de 25 mg, três vezes por dia (Gupta *et al.*, 2006; Pedrazas *et al.*, 2007).

A anetoltriona é outro sialogogo encontrado em muitos países da Europa e no Japão cujo efeito parece ser directamente sobre as células salivares, isto é, aumenta o número de receptores nas células acinares. A dose recomendada são 25 mg, três vezes por dia, e é normalmente utilizado em pacientes com síndrome de Sjögren, e combinado com a pilocarpina para efeitos sinérgicos (Gupta *et al.*, 2006; Pedrazas *et al.*, 2007).

### 8.2.4. Contra-indicações relativas e absolutas

Tratando-se de um fármaco parassimpaticomimético, a pilocarpina apesar de ter os efeitos terapêuticos desejados no fluxo salivar, pode ter efeitos indesejados a nível cardiovascular e pulmonar (Bernardi *et al.*, 2002; Arpin *et al.*, 2005).

As contra-indicações relativas requerem que a administração do fármaco deva ser usada com a devida precaução em pacientes com asma, bronquite crónica, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), hipertensão ou que façam terapia com  $\beta$ -bloqueadores (Mese & Matsuo, 2007; Bernardi, *et al.*, 2002).

Contudo em pacientes com úlceras gástricas, com asma grave descontrolada, com glaucoma de ângulo fechado e inflamação aguda da íris, a pilocarpina está totalmente contra-indicada a sua utilização (Bernardi, *et al.*, 2002; Arpin *et al.*, 2005; Mese & Matsuo, 2007; Pedrazas *et al.*, 2007). A cevimelina é também contra-indicada em pacientes asmáticos e com glaucoma de ângulo fechado (Gupta, Epstein, & Sroussi, 2006).

### 8.3. Substitutos Salivares

Os substitutos salivares constituem um tratamento paliativo e coadjuvante no tratamento da xerostomia. Opta-se pela sua utilização em casos de xerostomia mais crónica (Silvestre *et al.*, 2009), ou seja em casos em que já não existe tecido glandular funcional como quando há uma destruição irreversível dos ácinos com a RT (Mravak-Stipetic, 2012). Quando o paciente não reage ao tratamento com estimulantes salivares, ou esta terapia está contra-indicada por alguma outra patologia sistémica, recorre-se aos substitutos salivares. Estas salivas artificiais proporcionam um alívio temporário dos sintomas e a sua eficácia é a curto prazo pois acabam por ser ingeridas pelo paciente (Arpin *et al.*, 2005; Fávares *et al.*, 2006).

Foram desenvolvidos para mimetizar as características químicas e físicas da saliva natural, com a finalidade de lubrificar, facilitar a deglutição e a fala assim como de proteger os dentes e a cavidade oral de possíveis irritações que a mucosa desidratada possa sofrer (Silvestre *et al.*, 2009; Mravak-Stipetic, 2012). Podem ser adquiridos

facilmente pelos pacientes uma vez que são medicamentos não sujeitos a prescrição médica. Contudo só mostraram ser eficazes durante menos de uma hora (Ettinger, 1996).

Os seus constituintes são carboximetilcelulose para dar viscosidade, íões fosfato e cálcio que exercem um efeito chave no tamponamento normalizando o pH e evitando a dissolução química do esmalte, ao restaurar o equilíbrio desmineralização/remineralização dos dentes. Contêm também enzimas com função antimicrobiana, mucinas com função lubrificante assim como agentes aromatizantes como o sorbitol. O sorbitol apesar de ser um agente não cariogénico pode levar a um desconforto gastrointestinal uma vez que têm tendência em absorver água (Ettinger, 1996; Silvestre *et al.*, 2009). As salivas artificiais podem ser utilizadas as vezes que forem necessárias por longos períodos de tempo, uma vez que não demonstraram ter efeitos adversos, sendo por isso adaptável às necessidades de cada paciente (Silvestre *et al.*, 2009).

Foi demonstrado num estudo feito por Silvestre *et al* (2009) que a utilização de saliva artificial sob a forma de *spray* é eficaz no tratamento da xerostomia. Este estudo compreendia uma amostra de 37 pacientes com idades superiores a 65 anos com xerostomia acompanhada de uma hipossalivação, estes aplicaram o *spray* pelo menos duas vezes por dia durante 7 dias. Foram feitos questionários e 54% dos pacientes revelaram um alívio após a aplicação do *spray*, em o seu efeito foi evidente em média durante 15 minutos. Embora a grande função da saliva artificial seja lubrificar a mucosa, o *spray* demonstrou ter a capacidade de estimular a salivação porque contém elementos tais como o xilitol e o ácido cítrico. O *spray* tem a particularidade de ser muito fácil de aplicar o que acaba por ser uma vantagem para os pacientes idosos que são portadores de próteses dentárias e para pacientes que não conseguem mastigar.

Independentemente de serem utilizados em *spray* ou noutras formas tais como géis ou colutórios, os substitutos salivares mostraram ter eficácia imediata no alívio dos sintomas contribuindo para um aumento da qualidade de vida e conforto dos pacientes (Silvestre *et al.*, 2009; Mravak-Stipetic, 2012).

## 8.4. Tratamento dos Pacientes Poli-medicados

O tratamento com estes doentes passa por fazer um exame de toda a medicação feita pelo paciente. O efeito produzido por fármacos é reversível, ou seja segundo Ettinger (1996), Coimbra (2009) e Ekström *et al.* (2012) o tratamento, juntamente com o Médico Assistente, pode passar por:

- Suspender totalmente ou temporariamente os medicamentos que tenham maiores efeitos xerostomizantes
- Tentar reduzir o número total de medicamentos administrados
- Tentar alterar a dosagem, fraccionando as administrações, evitar as horas de menos secreção salivar (ao deitar) preferindo as horas de maior secreção (refeições), isto mantendo o efeito terapêutico pretendido
- Tentar alterar medicamento que tenham efeitos excessivos de xerostomia, isto é, se um paciente toma um anti-depressivo tricíclico substituir por um inibidor da recaptação de serotonina
- Não se recomenda a utilização de sialogogos uma vez que aumentar ainda mais o número de medicamentos é contra producente

## 8.5. Tratamento dos Pacientes sujeitos a RT

Uma vez que a radiação pode levar à destruição das glândulas salivares são necessárias medidas de prevenção de modo a proteger as glândulas, que passam pela:

- Utilização de placas protectoras (Coimbra, 2009)
- Utilização de Radiação de Intensidade Modulada, este tipo de terapia é constituída por uma radiação onde a intensidade é regulada de forma a atingir apenas a zona lesada evitando lesões no tecido glandular saudável (Brockstein *et al.*, 2009; Coimbra, 2009; Mravak-Stipetic, 2012). No entanto, esta terapia não é possível ser utilizada em pacientes que têm tumores que se originam na linha média ou que a ultrapassam, nem em pacientes com metástases nos gânglios linfáticos contralaterais (Mravak-Stipetic, 2012).
- Deve-se utilizar igualmente amifostina, um agente citoprotector que apenas tem capacidade de proteger células saudáveis. A amifostina entra nas células e

impede que haja danos no ácido desoxirribonucleico (ADN). É administrada intravenosa antes da RT, em doses de 200-300 mg/m<sup>3</sup>, ou subcutânea 500 mg. Os seus efeitos adversos são hipotensão e alterações gastrointestinais, e é aconselhado que o paciente se mantenha hidratado e que tome anti-eméticos. (Souza, 2000; Coimbra, 2009; Mravak-Stipetic, 2012). Contudo existem limitações quanto à sua utilização pois houve evidência de uma taxa elevada de efeitos adversos (Mravak-Stipetic, 2012).

- Transplante das glândulas submandibulares para o espaço mentoniano removendo-as da trajectória das radiações. No entanto existem limitações como o paciente recusar submeter-se a um procedimento cirúrgico, se o espaço mentoniano também está afectado ou se não estiver planeada RT pós operatória (Mravak-Stipetic, 2012).

Quanto ao tratamento propriamente dito, é aconselhada a administração de um estimulante salivar, a pilocarpina em doses de 5mg, 3 a 4 vezes por dia, após terminar a radioterapia. (Coimbra, 2009)

Novas abordagens, tais como a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), contribuem para a minimização da radiação sobre a parótida causando um grau de xerostomia menos elevado (Brockstein *et al.*, 2009). A utilização de agentes citoprotectores, como a amifosfatina, tem por objectivo proteger as células saudáveis das radiações (Souza *et al.*, 2000). Num estudo de 315 pacientes que estavam apenas a ser submetidos a radioterapia com radiações de 60 a 70 Gy das quais 1,8 a 2 Gy diárias, foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um permaneceu com a mesma terapia e outro foi administrada amifosfatina. A administração intravenosa de amifosfatina de 200mg/m<sup>2</sup> por dia, 30 minutos antes da RT, mostrou ter efeitos benéficos, reduzindo a incidência de casos de xerostomia aguda de cerca de 78 a 51%, e de xerostomia crónica de 57 a 34% (Brockstein *et al.*, 2010). Wada, *et al.*, em 2009, relataram que um transplante preliminar cirúrgico da glândula submandibular contribui para a prevenção da xerostomia radio-induzida, uma vez que existe uma correlação entre o grau de severidade da xerostomia com as lesões causadas nas glândulas submandibulares, e também, porque a maioria da saliva não estimulada é produzida por estas. Noutro estudo feito em 2006, por Lopes *et al.*, foram analisados 60 pacientes dos quais 29 foram submetidos a RT sem laser e 31 a RT com laser, conclui-se que o grupo com RT

com laser obteve índices de dor, mucosite e de xerostomia significativamente inferiores ao grupo com RT sem laser (Lopes *et al.*, 2006).

## **8.6. Tratamento dos Pacientes com SS**

O tratamento da SS pode ser dividido em dois grupos distintos, os pacientes que reagem à estimulação salivar e os que não reagem. Este último deve ser feito um reforço das medidas de prevenção e deve ser aconselhada a utilização de substitutos salivares (Coimbra, 2009). A cevimalina é um estimulante salivar que é recomendado para este tipo de pacientes uma vez que tem grande afinidade para os receptores muscarínicos dos epitélios glandulares lacrimais e salivares. (Coimbra, 2009; Mese & Matsuo, 2007).

Quanto às medidas de prevenção recomenda-se a utilização diária de flúor (5000 ppm de fluoreto de sódio), consultas de rotina de quatro em quatro meses, adequada e rigorosa higiene oral, abstenção de compostos com álcool e utilização de clorhexidina tópica em doentes com índices elevados de cárie (Coimbra, 2009). Quanto às medidas paliativas estas são necessárias após o aparecimento da doença. No tratamento das manifestações oculares são utilizados colírios hipotónicos ou isotónicos, à base de ácido hialuronato, assim como géis e pomadas para aliviar os sintomas oculares, estabilizar a superfície ocular e evitar complicações ao nível da córnea.

## **8.7. Outras Medidas de Tratamento**

A utilização de uma terapia com laser a 940 nm provou ser eficiente na estimulação das glândulas salivares assim como mostrou ter uma capacidade regenerativa. A acupuntura tem vindo a ser utilizada na prevenção da xerostomia em pacientes submetidos a radioterapia da cabeça e do pescoço, e tem mostrado ser eficiente na minimização de sequelas. A estimulação eléctrica também tem sido usada como terapia para a hipofunção através de um dispositivo de baixa voltagem colocado na língua e no palato, contudo os seus efeitos foram modestos e é necessário que se façam mais investigações nesta área (Mravak-Stipetic, 2012).

### **III. Conclusão**

- É importante que o Médico Dentista tenha conhecimentos anatómicos, histológicos e fisiológicos das glândulas salivares para que possa actuar com eficácia no tratamento da xerostomia.
- A saliva desempenha funções fundamentais à manutenção da saúde oral, assim a falta de saliva tem consequências a vários níveis. A xerostomia está associada a uma desconforto permanente pela falta de integridade das mucosas, a uma dificuldade em falar, deglutir e mastigar pela falta de lubrificação, a uma dificuldade em utilizar próteses, como também a um aumento da susceptibilidade no aparecimento de lesões de cáries e de infecções fúngicas pela falta de capacidade tampão e de acção anti-microbiana.
- A xerostomia surge principalmente como consequência da administração de diversos medicamentos, da radioterapia instituída nas neoplasias da cabeça e do pescoço e de doenças sistémicas, tais como a diabetes mellitus e a síndrome de Sjögren.
- O diagnóstico é fundamental para que seja escolhida a abordagem terapêutica correcta, para tal é importante que seja feita uma história clínica (doenças sistémicas, neoplasias, medicamentos), uma avaliação clínica oral (tecidos moles e duros) e exames complementares de diagnóstico (sialometria, biópsia glândulas menor, sialografia).
- O principal tratamento passa pela eliminação da causa, se esta for possível, pela prescrição de estimulantes salivares, se existir parênquima glandular estimulável, e pela utilização de substitutos salivares no alívio sintomático.
- O Médico Dentista juntamente com uma equipa multidisciplinar desempenha um papel essencial no diagnóstico precoce da xerostomia e assim evitar que surjam consequências na cavidade oral que poderão comprometer a qualidade de vida do paciente. É igualmente importante instituir um tratamento adequado para cada paciente de acordo com a etiologia e com grau de destruição glandular, assim como instruir os pacientes no alívio dos sintomas a fim de lhes proporcionar o melhor conforto possível.

#### IV. Bibliografia

- Almeida, A. (2007). *Glândulas Salivares Humanas*. Lisboa, Portugal
- Almeida, P., Johann, A., Alanis, L., Lima, A., & Grégio, A. (2012). Antidepressants: Side Effects in the Mouth. *Oral Health Care*, 113-128.
- Almstahl, A., & Wikstrom, M. (1999). Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res*, 78(8), 1410-1416.
- Aps, J., & Martens, L. (2005). The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Science International*.
- Araújo, M., Grégio, A., Zevedo, L., Machado, M., Mattioli, T., & Ávila de Castro, L. (2005). Reações adversas medicamentosas de interesse odontológico. *Rev Odont Ara*, 26(2), 28-33.
- Arpin, S., Kandelman, D., & Lalonde, B. (2005). La xérostomie chez les personnes âgées. *Journal dentaire du Québec*, 263-269.
- Atkinson, J., & Baum, B. (2001). Salivary enhancement: current status and future therapies. *Journal of Dental Education*, 65, 1096-1101.
- Bernardi, R., Perin, C., Becker, F., Ramos, G., Gheno, G., Lopes, L., et al. (2002). Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res*, 35(1), 105-110.
- Berti-Couto, S., Couto-Souza, P., Jacobs, R., Nackaerts, O., Rubira-Bullen, I., Westphalen, F., et al. (2012). Clinical diagnosis of hyposalivation in hospitalized patients. *J Appl Oral Sci*, 20(2), 157-161.
- Boonanantanasarn, K., & Gill, S. (2011). The oral microbiome. In P. Kolenbrander, *Oral Microbial Communities*, 21-26
- Brockstein, B., Posner, M., & Lerner, R. (2010). Complications of radiotherapy for head and neck cancer.

- Brooks, G., Butel, J., & Ornston, L. (1998). Microbiota Normal do Corpo Humano. *Microbiologia Médica*, 130-133.
- Busch, L., & Borda, E. (2009). Mucinas salivales: estrutura química, mecanismos de liberación y participación en la defesa no inmunológica de la cavidad bucal. *Rev Facultad de Odontologia*, 24(56), 9-16.
- Cacelli, E., Pereira, M. d., & Rapoport, A. (Junho de 2009). Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, 38(2), 80-83.
- Cardoso Jorge, A. (2012). *Microbiologia e imunologia oral*.
- Chambers, M., Artopoulou, I., & Garden, A. (2007). Xerostomia. In E. Myers, & R. Ferris, *Salivary Gland Disorders*, 185-195.
- Chitra, S., & Shyamala Devi, C. (2008). Effects of radiation and alpha-tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res*, 19, 213-218.
- Chung, W. (2007). Biopsy of minor salivary glands of the lip. In E. Myers, & R. Ferris, *Salivary Gland Disorders*, 117-122.
- Coimbra, F. (2009). Xerostomia. Etiologia e Tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*.
- Côrte-Real, I., Figueiral, M., & Campos, J. (2011). As doenças orais no idoso - Considerações Gerais. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 52(3), 175-180.
- Costanzo, L. (2010). *Physiology*. Saunders Elsevier.
- Cuenca Sala, E., & Baca García, P. (2005). *Odontología preventiva y comunitaria, principios, métodos y aplicaciones*. Barcelona, España: Masson, S.A.
- Curro, F. (2008). Gum chewing as an adjunct to use of medications. *J Am Dent Assoc*, 139.
- Dodds, M., Johnson, D., & Yeh, C.-K. (2005). Health benefits of saliva: a review. *Journal of Dentistry*, 33, 223-233.

- Donat, F., Miralles-Jordá, L., & Martínez-Mihi, V. (2004). Tratamiento de la boca: puesta en día. *Med Oral*, 9, 274-279.
- Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2012). Saliva and the control os its secretion. In *Dysfagia, Medical radiology*, 19-47.
- Eroschenko, V. (2008). Atlas os Histology with Funcional Correlations.
- Ettinger, R. (1996). Xerostomia: a symptom which acts like a disease. *Age and ageing*, 25, 409-412.
- Fávaro, R., Ferreira, T., & Martins, W. (junho de 2006). Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento, 303-317.
- Feio, M., & Sapeta, P. (2005). Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Med Port*, 18, 459-466.
- Felberg, S., & Dantas, P. (2006). Diagnóstico e tratamento da síndrome de sjögren.
- Gallardo, J. (2008). Xerostomia: etiologia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro*, 109-116.
- Gardner, D., & Shoback, D. (2011). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Mc Graw Hill Lange, 9th edition.
- Gartner, L., & Hiatt, J. (2011). *Concice Histology*.
- Gomes, S., Del Bel Cury, A., & Garcia, R. (2011). Effect of hyposalivation on mastigation and mandubular movements during speech. *Braz Oral Res*, 25(4), 351-356.
- Guggenheimer, J., & Moore, P. (January de 2003). Xerostomia, etiology, recognition and treatment. *Journal of American Dental Association*, 134.
- Gupta, A., Epstein, J., & Sroussi, H. (2006). Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc*, 72(9), 841-846.
- Guyton, & Hall. (2011). *Medical Physiology*, 12th edition, 791-794.

- Hellstein, J. (june de 2013). Drs. Tietze and Bernier: pioneers in oral pathology. *Journal of American Dental Association*, 144(6), 578-581.
- Holsinger, F., & Bui, D. (2007). Salivary Glands Disorders, 1-16.
- Jiménez, E., Cordero, M. J., Barrilao, R., Fernandez, J., López, P., & Ferre, J. (2009). Xerostomia: diagnóstico y manejo clínico.
- Kakoei, S., Haghdoust, A.-A., Rad, M., Mohammadalizadeh, S., Pourdamghan, N., Nakhaei, M., et al. (April de 2012). Xerostomia after Radiotherapy and its Effect on Quality of Life. *Archives of Iranian Medicine*, 15(4).
- Kierszenbaum, A. (2002). *Histology and cell biology an introduction to pathology*.
- Kleinegger, C. (junho de 2007). Dental management of xerostomia, opportunity, expertise and obligation. *CDA Journal*, 35(6).
- Kruszka, P., & O'Brian, R. (2009). Diagnosis and management of Sjögren syndrome. *American Family Physician*, 79(6), 465-470.
- Lamont, R., Burne, R., Lanrz, M., & Leblanc, D. (2006). *Oral microbiology and immunology*.
- Llena Puy, C. (2006). The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, E449-E455.
- Lôbo, A., & Martins, G. (2009). Consequências da Radioterapia na Região de Cabeça e Pescoço: Uma Revisão da Literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4).
- Lopes, C., Mas, J., & Zângaro, R. (2006). Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência.
- Lopes, F., Gomes e Silve, L., Carvalho, F., & Figueiredo de Oliveira, A. (2008). Estudo sobre xerostomia, fluxo salivar e enfermidades sistêmicas em mulheres na pós-menopausa. *Rev Gau Odontol*, 56(2), 127-130.
- Mahvash Navazesh, D. (May de 2003). How can oral health care providers determine if patients have dry mouth. *Journal of American Dental Association*, 134.

- Martins dos Santos, J., Cavacas, A., Silva, A., Zagalo, C., Evangelista, J., Oliveira, P., et al. (2007). *Anatomia Geral*.
- Mescher, A. (2013). *Junqueira's Basic Histology*.
- Mese, H., & Matsuo, R. (2007). Salivary secretion, taste and hypofunction. *Journal of Oral Rehabilitation*, pp. 711-723.
- Moore, P., Guggenheimer, J., Etzel, K., Weyant, R., & Orchard, T. (2001). Type 1 Diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates.
- Moore, P., Orchard, T., Guggenheimer, J., & Weyant, R. (2000). Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors: a survey of disease prevention behaviors. *Journal of American Dental Association*, 131, 1333-1341.
- Moreira, A., Soares, M., Passos, I., & Sampaio, F. (2007). Hipossalivação e aumento da glicose salivar em diabéticos. *Revista Odonto*, 30.
- Mravak-Stipetic, M. (2012). Xerostomia, diagnosis and treatment. *Rad Medical Science*, 38, 69-91.
- Nagler, R. (2004). Salivary glands and the aging process: mechanisms aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology*, 223-233.
- Navazesh, M. (2003). How can oral health care providers determine if patients have dry mouth? *Journal of the American Dental Association*, 613-618.
- Navazesh, M., Mulligan, R., Kipnis, V., P.C., D., & Denny, P. (1992). Comparison of whole saliva flow rates and mucin concentrations in healthy caucasian young and aged adults. *JDent Res*, 78, 1275-1278.
- Netter, F. (2007). *Atlas da cabeça e do pescoço*.
- Orbak, R., Tezel, A., Canakci, T., & Demir, T. (2002). The influence of smoking and non-insulin-dependent diabetes mellitus on periodontal disease. *J.Int.Med.Res.* 30, 116-125.
- Pedrazas, C., Leitão de Azevedo, M., & Torres, S. (2007). Manejo do paciente com hipossalivação. *Rev PerioNews*, 369-374.

- Percival, R., Challacombe, S., & Marsh, P. (1994). Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res*, 73(8), 1416-1420.
- Pires, F., & Miranda, A. (2009). Reações medicamentosas na cavidade oral: aspectos relevantes na estomatologia. *Rev.odontologica brasileira*, 66(1), 41-53.
- Regezi, J., & Sciubba, J. (5ª edição de 2008). Oral Pathology, clinical pathologic correlations, 188-193.
- Reijiden, W., Vissink, A., Veerman, E., & Amerongen, A. (1999). Treatment of oral dryness related complaints in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 58, 465-473.
- Ribeiro da Silva, C., Cerri, A., Pacca, F., & Santos, J. (2008). Cevimelina: nova proposta terapêutica no tratamento da xerostomia. *RGO*.
- Robbins, & Cotran. (2010). Patologia, bases patológicas das doenças.
- Rosa, L., Zuccolotto, M., Bataglion, C., & Coronatto, E. (2008). Odontogeriatrics, saúde bucal na terceira idade. *RFO*.
- Rouvière, H., & Delmas, A. (2005). *Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional*. Barcelona, España: Elsevier Masson.
- Samaranayake, L. (2013). Microbiota oral residente, ecossistema oral e biofilme dentário. In L. Samaranayake, *Fundamentos de microbiologia e imunologia em odontologia*.
- Satoh-Kuriwada, S., Shoji, N., Kawai, M., Uneyama, H., Kaneta, N., & Sasano, T. (2009). Hyposalivation strongly influences hypogeusia in the elderly. *Journal of Health Science*, 55(5), 689-698.
- Ship, J. (2003). Diabetes and Oral Health, an overview. *Journal of American Dental Association*, 134.
- Silbernagl, & Despopoulos. (2009). Fisiologia, Texto e Atlas. 7ª edição, 238.

- Silvestre, F., Minguéz, M., & Suñe-Negre, J. (2009). Clinical evaluation of a new artificial saliva in *spray* form for patients with dry mouth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.
- Souza de Oliveira, E. (2008). Farmacologia do sistema nervoso autônomo parassimpático, fármacos agonistas e antagonistas colinérgicos.
- Souza, C., Vigorito, A., Aranha, F., Oliveira, G., Eid, K., & Ruiz, M. (2000). Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados. *Rev.bras.hematol.hemoter*.
- Stevens, A., & Lowe, J. (1995). Pathology.
- Su, N., Marek, C., Ching, V., & Grushka, M. (2011). Caries prevention for patients with dry mouth. *J Can Dent Assoc*, 77.
- Tschoppe, P., Wolgin, M., Pischon, N., & Kielbassa, A. (2010). Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence International*, vol 41, 321-333.
- Turner, M., & Ship, J. (September de 2007). Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *Journal of American Dental Association*.
- Turner, M., Jahangiri, L., & Ship, J. (February de 2008). Hyposalivation, xerostomia and the complete denture. *Journal of American Dental Association*.
- Van der Reijden, W., Vissink, A., Veerman, E., & Amerongen, A. (1999). Treatment of oral dryness related complaints in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 58, 465-473.
- Vigna de Almeida, P., Grégio, A., Machado, M., Soares de Lima, A., & Azevedo, L. (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3).
- Wada, A., Uchida, N., Yokokama, M., Yoshizako, T., & Kitagaki, H. (january de 2009). Radiation-Induced Xerostomia: objective evaluation of salivary gland injury using MR sialography. *AJNR*.

Young, B., Lowe, J., Stevens, A., & Heath, J. (2006). *Wheater's Functional Histology, a Text and Colour Atlas*.

Yuen, H., Onicescu, G., Hill, E., & Jenkins, C. (2010). A survey of oral health education provided by certified diabetes educators.