EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES BIOQUÍMICO FISIOLÓGICAS DA DISFUNÇÃO SALIVAR

Trabalho submetido por

Miguel Martins Branco

Para obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Outubro 2024

EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES BIOQUÍMICO FISIOLÓGICAS DA DISFUNÇÃO SALIVAR

Trabalho submetido por

Miguel Martins Branco

Para obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Profª Doutora Carla Ascenso

Outubro 2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, dar um agradecimento especial à minha orientadora, Professora Doutora Carla Ascenso, por ter aceite orientar e me guiar neste projeto, e pela paciência e tempo próprio despendido ao longo destes meses, sem qualquer hesitação, motivando sempre para o melhor.

À Egas Moniz School of Health & Science, por estes incríveis 5 anos como segunda casa e me fazer evoluir como Homem e como profissional.

Aos meus pais, à minha avó e à minha família, pelo apoio constante durante esta etapa, orgulho incondicional e por serem os pilares desta fase fundamental do meu percurso, os quais sem seria impossível.

Ao Castigo, uma segunda família, os que mais me marcaram e moldaram nesta faculdade, em que pude contar convosco desde sempre, e que continuemos a "castigar" por longos e bons anos.

À Tintuna, por 5 anos de ensinamentos, de crescimento, de desavenças, de convivências e de essência daquela que é a nossa tuna. Hoje devo a pessoa que sou a todos vós.

À Associação Académica do Instituto Universitário Egas Moniz pelas pessoas incríveis que conheci, pelos eventos magníficos e histórias que duram para a vida.

RESUMO

A disfunção salivar é uma das patologias mais frequentes nos dias de hoje que afeta a qualidade de vida e bem-estar do paciente em causa. É definida como uma alteração na saliva produzida pelas glândulas major e minor, sendo a sua secreção controlada pelo sistema nervoso autónomo: alteração na composição (proteínas, iões orgânicos e inorgânicos), alteração na fluidez (quantidade de água) e/ou alteração na quantidade excretada, podendo ocorrer devido a diversos fatores etiológicos, como efeitos secundários medicamentosos e repercussões de diferentes tipos de terapias.

Tendo em conta que a cavidade oral é um dos principais meios de comunicação do meio interno do organismo humano com o meio externo, a saliva é um dos essenciais agentes na sua proteção devido à sua ação antimicrobiana, entre outras, onde o seu comprometimento levará a consequências a nível sistémico, assim como a nível oral, resultando em alterações das estruturas dentárias tal como dos tecidos moles e duros.

A presente revisão narrativa tem como objetivo correlacionar as diferentes etiologias da DS com as suas manifestações fisiológicas e bioquímicas. A revisão bibliográfica será fundamentada em artigos científicos publicados, disponíveis em diversas bases de dados, obedecendo a um limite temporal de dez anos.

Palavras-chave: Disfunção, saliva, xerostomia, glândula salivar

ABSTRACT

Salivary dysfunction is one of the most common pathologies nowadays that affects the quality of life and well-being of the patient in question. It is defined as a change in saliva produced by the major and minor glands, with its secretion controlled by the autonomic nervous system: change in composition (proteins, organic and inorganic ions), change in fluidity (amount of water) and/or change in the amount excreted, which may occur due to various etiological factors, such as medication side effects and repercussions of different types of therapies.

Taking into account that the oral cavity is one of the main means of communication between the internal environment of the human organism and the external environment, saliva is one of the essential agents in its protection due to its antimicrobial action, among others, where its impairment will lead to consequences at a systemic level, as well as at an oral level, resulting in changes to dental structures as well as soft and hard tissues.

The present narrative review aims to correlate the different etiologies of salivary dysfunction with its physiological and biochemical manifestations. The bibliographic review will be based on published scientific articles, available in various databases, within a time limit of ten years.

Keywords: Dysfunction, saliva, xerostomia, salivary gland

ÍNDICE

INTRODUÇÃO 13
DESENVOLVIMENTO 15
1. Saliva 15
1.1. Composição, Função e Secreção 15
1.2. Anatomia das glândulas salivares 21
2. Disfunção Salivar 25
2.1. Definição 25
2.2. Etiologia 25
2.2.1. Medicamentosa 25
2.2.2. Terapias 39
2.2.3. Interação de outras patologias 40
2.2.3.1. Sindrome de Sjogren 42
2.2.3.2. Diabetes *Mellitus* 43
2.2.3.3. Hipertensão 44
2.3. Manifestações bioquímico-fisiológicas (consoante a etiologia) 45
2.3.1. Medicamentosa 45
2.3.2. Terapias 50
2.3.3. Patologias 50
2.3.3.1. Mucosite Oral 50
2.3.3.2. Candidíase Orofaríngea 51
2.3.3.3. Distúrbios Neurossensorais 51
2.3.3.4. Fibrose Pós-Radiação 52
2.4. Consequências Orais 52
2.4.1. Cáries 53
2.4.2. Periodontite 54
2.5. Opções de Tratamento 55
CONCLUSÃO 57
BIBLIOGRAFIA 59

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Localização anatómica das glândulas salivares. Adaptado de Holmberg & Hoffman (2014) 22

Figura 2 - Secreção salivar nervosa. Envolvimento periférico e central na secreção estimulada por reflexo das glândulas salivares major. Adaptado de Thorne & Sutcliffe (2017) 24

Figura *3* - Relações entre doença, disfunção da glândula salivar e composição da saliva. As causas consideradas são doenças sistémicas e intervenções terapêuticas (por exemplo, medicamentos anticolinérgicos) que podem causar doenças e disfunções das glândulas salivares (linhas contínuas). A saliva contém biomarcadores de outras doenças sistémicas (por exemplo, diabetes ou doença hepática) e doenças orais (por exemplo, periodontite). Pode alterar diretamente a composição da saliva sem causar doença ou disfunção das glândulas salivares (linhas tracejadas). Adaptado de Thorne & Sutcliffe (2017) 41

Figura 4 - Secreção de líquidos e proteínas pelas glândulas salivares. (A) Acoplamento de estímulos mediados por nervos à secreção de fluidos, proteínas e mucinas pelas células salivares. A libertação de acetilcolina dos nervos parassimpáticos ativa os recetores muscarínicos, levando à ativação da fosfolipase C (PLC) e à geração de IP_3 (trifosfato de inositol) a partir de PIP_2 (inositol bifosfato), ligação ao recetor IP_3 e libertação de Ca^{2+} do RER (retículo endoplasmático rugoso), aumentando a concentração de cálcio intracelular. A libertação de noradrenalina (NA) dos nervos simpáticos (Sy) pode provocar uma pequena secreção de líquido através dos adrenorecetores α1. A exocitose proteica é causada pela ativação da PKA (proteína quinase A) pelo cAMP intracelular gerado a partir do ATP pelo AC (adenilato ciclase) ativado após ligação do NA aos adrenorecetores β1 ou sinalização nervosa do polipeptídeo vasointestinal (VIP). A exocitose de células acinares mucosas parece ocorrer sem envolvimento nervoso. A libertação nervosa de acetilcolina ativa a exocitose através duma concentração crescente intracelular de Ca^{2+} e PKC (proteína quinase C). (B) Mecanismos celulares de secreção de fluidos. A secreção de NaCl e de água pelas células acinares é

seguida pela absorção de NaCl pelas células do ducto estriado e pela secreção de $KHCO_3$ num meio hipotónico. Estão demonstradas as principais proteínas transportadoras membranosas envolvidas. A secreção das células acinares depende de um canal apical de cloreto, sódio basolateral, cotransportador de potássio, canais antiportopotássico, canais de água e movimento paracelular de sódio e água, todos suportados pela ATPase de sódio e potássio. A absorção de sódio pelas células ductais e a secreção de potássio através dos canais ENaC e IK1, respetivamente, são acompanhadas pela secreção de bicarbonato através de uma combinação do canal de cloreto CFTR e do antiporte sic26a6, todos dependentes da ATPase de sódio e potássio. Adaptado de Thorne & Sutcliffe (2017)..... 46

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 -Secreções das glândulas salivares e os seus componentes, adaptado de Benn & Thomson (2014) 16

Tabela 2 - As funções da saliva, adaptado de Benn & Thomson (2014) 17

Tabela 3 - Função e localização das glândulas salivares, adaptado de Carmo (2023).... 21

Tabela 4 - Medicamentos relatados como indutores de xerostomia, hipofunção de glândulas salivares ou sialorreia com nível de evidência maior e moderado, agrupados de acordo com sua inclusão no primeiro, segundo, quarto e quinto níveis de ACT 28

Tabela 5 - Medicamentos relatados como indutores de xerostomia, hipofunção de glândulas salivares ou sialorreia com maior nível de evidência hidroxitriptamina (serotonina), TDAH, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, ATC Anatomical Therapeutic Chemical, GABA ácido gama-aminobutírico ND não determinado, NE norepinefrina, hipofunção da glândula salivar SGH • Estudos em animais) 32

Tabela 6 - Medicamentos relatados como indutores de xerostomia, hipofunção de glândulas salivares ou sialorreia com nível de evidência moderado 36

Tabela 7 - Tipos de fármacos e mecanismos de ação estabelecidos ou propostos na alteração da produção de saliva, adaptado de Arany (2021) 49

SIGLAS E ABREVIATURAS

ATC - Química Terapêutica Anatómica, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical*

CCP – Cancro da Cabeça e Pescoço

DDD – Doses Diárias Definidas

DS – Disfunção Salivar

GP - Glândulas Parótidas

GSL - Glândulas Sublinguais

GSM - Glândulas Submandibulares

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina M

IgM – Imunoglobulina M

SSj - Síndrome de Sjögren

INTRODUÇÃO

Um dos fatores inerentes ao conforto diário depende de um fluido chamado saliva. Mandel (1990) afirmou: "a saliva não é um dos fluidos corporais mais populares. Falta o drama do sangue, a sinceridade do suor e o apelo emocional das lágrimas". Ainda assim, este líquido banal é um fluido corporal multifacetado, multifuncional e indispensável (Benn & Thomson, 2014).

A saliva é uma secreção aquosa e transparente, inodora, de pH ácido ou básico, entre os valores 6,6 -7,1, secretada na cavidade oral. Na sua constituição, a água ocupa a maior percentagem (99%) e o restante por diversas proteínas e iões (Jensen et al., 2019).

É uma complexa mistura de líquidos secretada por três pares de glândulas salivares major: as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais; e por numerosas glândulas minor. As glândulas salivares são principalmente reguladas por reflexos neurais do sistema nervoso autónomo, mas também sob a influência de vários centros nervosos no cérebro e hormonas gastrointestinais. A produção salivar difere em relação ao seu volume e composição, dependendo da diferente ativação glandular por diferentes tipos de estímulos. A saliva tem várias funções: protege os dentes e a mucosa orofaríngea, facilita a articulação da fala, é essencial na mastigação e deglutição, exerce ações digestivas e desempenha um importante papel na manutenção de uma microbiota oral equilibrada, fazendo igualmente parte do sistema imunitário não-específico, por ter o mesmo *modus operandi* independente do agente invasor (Pedersen et al., 2018).

O ser humano, em condições normais de saúde, secreta cerca de 1 a 2 litros de saliva por dia e ao ingerir algum alimento, a quantidade de saliva secretada aumenta. A alteração do fluxo salivar afeta a qualidade de vida das pessoas levando a complicações orais (dor, gengivite, halitose, cárie dentária, dificuldade na mastigação, deglutição e fala) (Silva et al., 2016).

A disfunção salivar (DS) está frequentemente associada a um avanço na idade e ao envelhecimento natural, embora vários quadros clínicos, tratamentos e medicamentos possam afetar a função da glândula salivar. Fisiologicamente, com o avanço da idade, manifesta-se afetando a regulação neural central da secreção salivar, inibindo a inervação parassimpática, via recetores colinérgicos, responsáveis pela secreção de água e eletrólitos, e a inervação simpática, responsável pela secreção de proteínas. Em relação a patologias, algumas possuem a mesma interação com o sistema nervoso central, enquanto

outras danificam permanentemente a anatomia e estrutura das glândulas salivares, assim como a sua periferia nervosa, algo verificado também em pacientes que tenham sido submetidos a tratamentos de radioterapia e quimioterapia (Lima et al., 2016; Pedersen et al., 2018; Proctor e Shaalan, 2021).

DESENVOLVIMENTO

1. Saliva

1.1. Composição, Função e Secreção

A saliva presente na cavidade oral que cobre constantemente os dentes e a mucosa oral é denominada saliva inteira ou mista. É uma mistura complexa de fluidos secretados por três pares de glândulas salivares: as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais; e por numerosas glândulas menores glândulas salivares, mas também contendo algumas quantidades de fluido crevicular gengival, microrganismos, células epiteliais descamadas e restos de alimentos.

A saliva é composta em 99% de água e a nível molecular os outros componentes são sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato, fosfatos, imunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas, ureia e amónia. O pH normal da saliva varia entre 6 e 7, considerando-se 5,3 (fluxo baixo) e 7,8 (fluxo máximo).

Na Tabela 1 encontram-se descritas as diferentes contribuições das diversas glândulas salivares para os componentes que constituem a saliva, nomeadamente o que cada uma secreta (Benn & Thomson, 2014). Algumas proteínas são universais para todas as glândulas, assim como o componente secretor, um produto de clivagem proteolítica do recetor de imunoglobulina polimérica que permanece associado à IgA transportando-a nas secreções soro-mucosas.

O resultado do rearranjo genético e da existência de algum processamento pós-secretório resulta numa enorme variedade de proteínas não apenas entre indivíduos, mas também dentro do mesmo (devido à contribuição das diferentes glândulas). A diversidade proteica entre glândulas pode estar relacionada com os locais da boca onde cada glândula exerce a sua atividade secretora da saliva. As glândulas parótidas (GP), quando em repouso, libertam menos saliva, ao contrário dos períodos que ocorre a mastigação, ou seja, a secreção de saliva na parótida adjacente aos molares superiores auxilia na mastigação dos alimentos. Em contraste, a submandibular e a sublingual excretam para a boca, sob a língua. Dado que são as que mais contribuem para a secreção de saliva em repouso, conclui-se que esta localização é considerada a melhor para realizar a distribuição da saliva pela boca pela ação da língua. Vários estudos demonstraram que a perda de uma das glândulas, por exemplo, por cálculos salivares que obstruem os dutos,

tem pouco impacto nas funções orais, refletindo as propriedades multifuncionais da saliva (Lima et al., 2016).

A saliva apresenta várias funções, tal como indicado na Tabela 2, consoante as suas características e componentes específicos:

Tabela 1 -Secreções das glândulas salivares e os seus componentes, adaptado de Benn & Thomson (2014)

Glândula	Tipo de Secreção	Componentes
Parótida	Serosa	Amilase Proteínas ricas em Prolina Aglutininas Cistatinas Lisossomas Glicoproteínas extraparotidas Na, Ca, Cl, PO4, K IgA
Sublingual	Mucosa	Mucinas MG1 MG2 Lisossomas Na, K, Ca, Cl, PO4 Amilase IgA
Submaxilar	Mista	Cistatinas Na, K, Ca, Cl, PO4 Amilase Cistatinas IgA Mucina MG1
Palatina	Mucosa	Amilase Na, K, Ca, Cl, PO4 Cistatinas IgA

Paladar

O fluído salivar inicialmente formado dentro dos ácinos é isotónico em relação ao plasma, porém, à medida que percorre a rede de ductos, torna-se hipotónico. A hipotonicidade da saliva, caracterizada por baixos níveis de glicose, sódio, cloreto e ureia e a sua capacidade de dissolução de substâncias permitem que as papilas gustativas reconheçam diferentes sabores. A proteína salivar histatina, tem um papel relevante no crescimento e maturação dessas papilas.

Tabela 2 - As funções da saliva, adaptado de Benn & Thomson (2014)

Função	Descrição	Componentes
Lubrificação	Reveste, protege contrairritações mecânicas, térmicas e químicas. Auxilia o fluxo de ar, fala e deglutição	Glicoproteínas de mucina
Limpeza	A humidificação auxilia na mastigação, na limpeza dos alimentos e na deglutição	—
Reserva iónica	Modula a desmineralização e remineralização dos dentes	Fosfato de cálcio, estaterinas, proteínas ricas em prolina
Capacidade Tampão	Modula o pH do biofilme e a capacidade tampão da saliva	Bicarbonatos fosfatos, ureia
Ação antibacteriana	Agentes imunológicos e não imunológicos agentes ajudam a controlar a microflora oral	Proteínas IgA, IgG, IgM, mucinas, peptídeos e enzimas (lactoferrina, lisozima, peroxidação)
Aglutinação	Agregar bactérias na saliva acelerando a depuração da cavidade oral	Glicoproteínas, estaterinas, aglutininas, histadina-proteínas ricas. proteínas ricas em prolina
Formação de película	As proteínas formam uma camada protetora nos dentes	Proteínas macromoleculares, estraterinas, histatinas, cistatinas, proteínas ricas em prolina, MG1
Digestão	Enzimas na saliva iniciam a quebra do amido e da gordura	A-amilase
Gustação	A ação solvente e a hipotonicidade da saliva aumentam a capacidade de degustação, permitindo a interação entre nutrientes e papilas gustativas.	Proteína, zinco
Hidratação	Desidratação e secura oral do mês; estimula o desejo de beber	—

Proteção e Lubrificação

A saliva forma um revestimento seromucoso que lubrifica e protege os tecidos da cavidade oral. Este processo ocorre devido à presença de mucinas, proteínas com alto teor de hidratos de carbono, responsáveis pela lubrificação, prevenção da desidratação e manutenção da viscosidade salivar. Impedem a adesão de microrganismos às superfícies dos tecidos orais protegendo-os contra a proteólise de outros microrganismos, contribuindo para o controle da colonização bacteriana e fúngica. A mastigação, a fala e a deglutição são auxiliadas pelos efeitos lubrificantes destas proteínas.

Diluição e Limpeza

Os açúcares na sua forma livre estão presentes na saliva numa concentração média de 0,5 a 1mg/100mL. Altas concentrações de açúcar na saliva ocorrem principalmente após a ingestão de alimentos e bebidas, existindo uma correlação entre a concentração de glicose no sangue e no líquido salivar. Além de diluir as substâncias, a sua consistência fluida proporciona uma limpeza mecânica dos resíduos presentes na cavidade oral, como bactérias não aderentes, restos celulares e alimentares. A saliva elimina o excesso de hidratos de carbono, limitando assim a disponibilidade de açúcares para os microrganismos do biofilme.

Capacidade tampão

A saliva comporta-se como um sistema tampão para proteger a cavidade oral, prevenindo a colonização de microrganismos potencialmente patogénicos; tampona (neutraliza) os ácidos produzidos pelos microrganismos acidogénicos, evitando assim a desmineralização do esmalte. Resíduos de aminoácidos carregados negativamente nas proteínas salivares funcionam como tampões. A sialina, um peptídeo salivar, desempenha um papel importante no aumento do pH do biofilme após a exposição a hidratos de carbono fermentáveis. A ureia, produto do catabolismo de aminoácidos e proteínas, causa um rápido aumento no pH do biofilme ao libertar amónia e dióxido de carbono quando hidrolisado por ureases bacterianas.

Integridade do Esmalte Dentário

A saliva desempenha papel fundamental na manutenção da integridade físico-química do esmalte dentário, modulando a remineralização e a desmineralização. Os principais fatores que controlam a estabilidade da hidroxiapatite do esmalte são as concentrações de ativos livres de cálcio, fosfato e flúor em solução e o próprio pH salivar.

As altas concentrações de cálcio e fosfato na saliva garantem as trocas iónicas com as superfícies dentárias que vão desde a erupção dentária à maturação pós-eruptiva. A remineralização de um dente cariado antes da cavitação é possível, principalmente devido à disponibilidade de iões cálcio e fosfato na saliva. A concentração desses iões depende do pH salivar e varia com o seu fluxo. Deste modo, à medida que o fluxo aumenta, a concentração total de fosfato inorgânico diminui. As funções deste ião são manter a estrutura dentária e a sua capacidade de tampão. A presença de flúor na saliva, mesmo em níveis fisiologicamente baixos, é determinante na estabilidade dos minerais dentários. A sua concentração na saliva está diretamente relacionada com o seu consumo, dependendo do flúor do meio ambiente, principalmente da água potável. Outras fontes, são igualmente importantes, como dentifrícios e outros produtos utilizados na manutenção da saúde oral. A presença de iões fluoreto na saliva reduz a perda mineral numa queda do pH do biofilme, uma vez que diminuem a solubilidade da hidroxiapatita dentária, tornando-a mais resistente à desmineralização. Também foi demonstrado que o flúor reduz a produção de ácidos no biofilme.

Valor de pH

O pH salivar normal, tem igualmente um papel importante na integridade do esmalte dentário, variando de acordo com o fluxo salivar. Os iões de hidrogénio influenciam o equilíbrio dos fosfatos de cálcio no esmalte, e existem várias fontes nos fluidos orais: secreção pelas glândulas salivares, produção pela microbiota oral ou aquisição através dos alimentos. Quanto maior a concentração de iões hidrogénio, menor o pH e vice-versa. Quanto maior o fluxo de secreção salivar, maior a concentração de iões bicarbonato, o pH também aumenta e o poder tampão da saliva aumenta drasticamente.

Digestão

A saliva é responsável pela digestão inicial do amido, favorecendo a formação do bolo alimentar. Essa ação ocorre principalmente devido à presença da enzima digestiva α-amilase na composição da saliva, onde é a mais abundante, sendo a sua função biológica a de dividir o amido em maltose, maltotriose e dextrinas. Esta enzima é considerada um bom indicador do bom funcionamento das glândulas salivares, sendo entre 40% a 50% do total de proteínas salivares produzida pelas glândulas. A maior percentagem desta enzima (80%) é sintetizada nas parótidas sendo a restante sintetizada nas glândulas submandibulares (GSM). A amilase é importante na eliminação pós-mastigação dos resquícios alimentares da boca. Embora mais conhecida como uma enzima específica

para a conversão da maltose em glicose, a amilase é muito eficiente na conversão de muitos polissacarídeos complexos insolúveis em unidades solúveis menores. Apresenta duas vantagens: a dissolução de partículas de alimentos presas nos dentes e a redução da disponibilidade de substratos para o crescimento microbiano (Carpenter, 2013).

Propriedades Antibacterianas e Participação na Formação de Filmes

A saliva contém um espectro de proteínas imunológicas e não imunológicas com propriedades antibacterianas. Algumas proteínas são necessárias para inibir a precipitação de cálcio e fosfato nas glândulas salivares assim como nas suas secreções. A imunoglobulina A (IgA) é o maior componente imunológico da saliva, podendo neutralizar vírus, bactérias e toxinas enzimáticas. Funciona como anticorpo para antígenos bacterianos e é capaz de agregar bactérias, inibindo sua aderência aos tecidos da cavidade oral. Comparativamente, outros componentes imunológicos, como IgG e IgM, ocorrem em menor quantidade. Entre os componentes proteicos salivares não imunológicos, estão enzimas (lisozima, lactoferrina e peroxidase), glicoproteínas mucinas, aglutininas, histatinas, proteínas ricas em prolina, estaterinas e cistatinas. A lisozima pode hidrolisar a parede celular de algumas bactérias e por ser fortemente catiónico, pode ativar as "autolisinas" bacterianas capazes de destruir os componentes da sua parede celular. As proteínas ricas em prolina inibem a precipitação de sais de fosfato de cálcio na superfície do dente, evitando a formação de cálculos; favorecem a lubrificação da estrutura oral e medeiam a adesão bacteriana às superfícies dentárias. As cistatinas também estão relacionadas com a formação de filme adquirido e com o equilíbrio mineral de hidroxiapatita. Devido às suas propriedades inibidoras de proteinases, atuam no controle da atividade proteolítica. As histatinas possuem atividade antimicrobiana contra algumas famílias de *Streptococcus*, inibem a hemoaglutinação de *Porphyromonas* e neutralizam os lipopolissacarídeos das membranas externas de bactérias Gram-negativas; são igualmente potentes inibidores do crescimento e desenvolvimento de Candida albicans. A aglutinina salivar, uma proteína altamente glicosilada, frequentemente associada a outras proteínas salivares e à IgA secretora, apresenta-se como um dos principais componentes salivares responsável pela aglutinação de bactérias (Lima et al., 2016).

1.2. Anatomia das glândulas salivares

Dentro das glândulas salivares, dividem-se dois tipos: glândulas salivares major e glândulas salivares minor, diferindo principalmente no tamanho, localização e produção de saliva.

As glândulas salivares minor são glândulas menores, dispersas pela mucosa da boca e da faringe, presentes dentro da cavidade bucal, principalmente na mucosa das bochechas, lábios, gengivas, palato e língua. Produzem menos saliva, produzindo principalmente saliva mucosa, que contém muco, tendo como função a proteção e a lubrificação.

Os três principais pares de glândulas salivares major são as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais. A arquitetura anatómica dos três tipos glândulas é essencialmente a mesma: uma estrutura ductal arborizada que se abre na cavidade oral com terminais secretores, supracitados na Tabela 3, os ácinos, produzindo saliva. As células acinares são circundadas por uma matriz extracelular, células mioepiteliais, miofibroblastos, células imunes, células endoteliais, células estromais e fibras nervosas. Os ductos transportam e modificam a saliva antes que seja excretada na cavidade oral através do ducto excretor.

Tabela 3 - Função e localização das glândulas salivares, adaptado de Carmo (2023)

Função	**Secreção de saliva para as fases iniciais da digestão e para proteção e lubrificação da cavidade oral**
Tipos de saliva	Serosa: Glândula parótida Mucosa: Glândula sublingual, Glândulas salivares menores Mistas: Glândula submandibular
Glândula parótida	Localização: entre o ramo da mandibula e o musculo esternocleidomastóideo Ducto de excreção: Ducto de Stensen (abre na parede bucal, ao nível do segundo dente molar superior)
Glândula submaxilar	Localização: sob a língua Ducto de excreção: Ducto de Wharton (abre na papila sublingual em baixo da língua)
Glândulas sublinguais	Localização: sob as pregas sublinguais Ducto de excreção: múltiplos ductos ao longo
Glândulas salivares menores	Localização: cavidade oral, lábios, mucosa lingual, palato mole, partes laterais do palato duro, pavimento da boca e entre as fibras musculares da língua

As GP são as maiores das glândulas salivares, envolvendo o ramo mandibular em cada lado da face e delimitadas por: anterior e inferior ao canal auditivo externo, inferior ao arco zigomático, borda anterior do músculo masséter, localizadas sobretudo superficialmente ao músculo masséter, exemplificado na Figura 1.

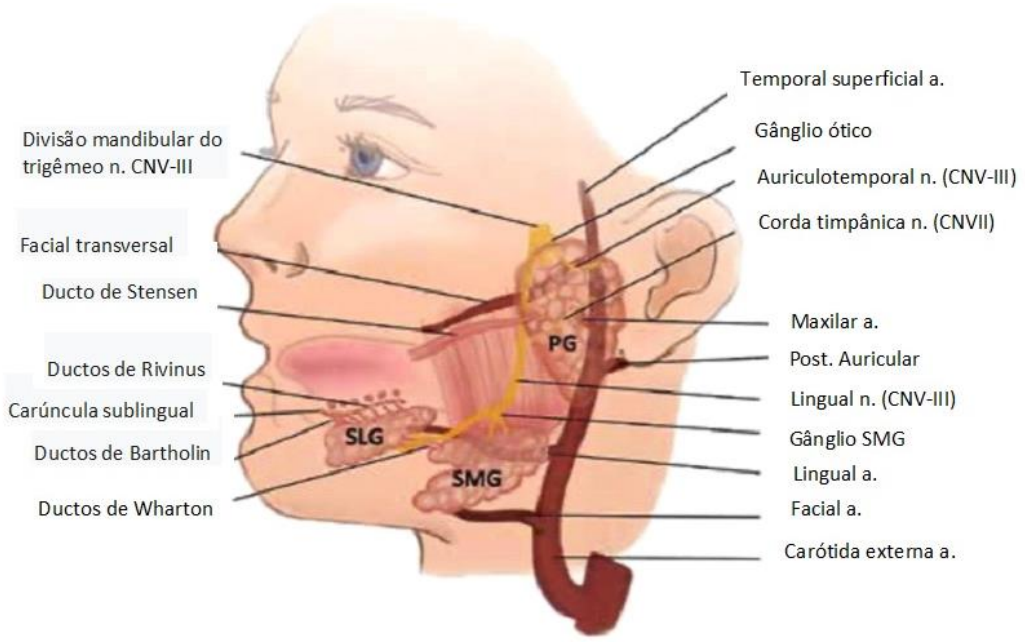

Figura 1 - Localização anatómica das glândulas salivares. Adaptado de Holmberg & Hoffman (2014)

As GSM são as que apresentam uma proximidade maior, localizadas na zona inferior da mandíbula, na porção anterior do triângulo submandibular, região anatómica formada pelos limites do bordo inferior da mandíbula e dos ventres anterior e posterior do músculo digástrico, palpáveis em cada lado do pescoço, anteroinferiormente ao ângulo da mandíbula.

As glândulas sublinguais (GSL) encontram-se anteriormente às GSM, logo abaixo do pavimento da boca. Normalmente dão-se por estruturas planas num plano submucoso, não sendo palpáveis. Cada glândula é drenada por múltiplos e pequenos ductos, que drenam diretamente para a cavidade oral ou através do ducto maior de *Wharton* (Armstrong & Turturro, 2013).

O ducto de *Stensen* é o principal ducto excretor das GP que entra na cavidade oral, junto à mucosa próxima ao segundo molar superior após cruzar o músculo masséter e atravessar o bucinador. O ducto de *Wharton* é o principal ducto excretor das GSM, que secreta na cavidade oral sob a língua próximo do freio lingual numa estrutura denominada carúncula sublingual. As GSL possuem pequenos ductos chamados ductos de *Rivinus* com um ducto comum, o ducto de *Bartholin*, que se conecta com o ducto de *Wharton* na carúncula sublingual.

As glândulas salivares major são altamente vascularizadas e inervadas. A artéria facial transversa emerge da artéria temporal superficial para fornecer suprimento sanguíneo às GP, atravessando o ducto de *Stensen*. A artéria facial vasculariza as GSM e atravessa a cápsula da glândula antes de cruzar a borda inferior da mandíbula. O nervo facial é o responsável pela inervação das GP, que contém gânglios linfáticos e é contínuo com a camada superficial da fáscia cervical profunda. O nervo lingual encontra-se associado ao ducto de *Wharton* no pavimento da boca, fazendo com que as intervenções cirúrgicas nesta zona da boca, por exemplo para remoção de cálculos salivares, ponham em risco a integridade deste nervo. A cápsula das GSM faz parte da camada superficial da fáscia cervical profunda onde os gânglios linfáticos não se encontram dentro da cápsula da glândula, mas sim adjacentes no triângulo submandibular.

Os diferentes tipos de células acinares em cada glândula dão origem a diferentes tipos de saliva. As GP são compostas por ácinos serosos e produzem saliva serosa aquosa. As GSM e as GSL são glândulas mistas que contêm ácinos mucosos e serosos. As GSM possuem uma maioria de células acinares serosas com menos células mucosas, enquanto as GSL são compostas por uma maioria de células acinares mucosas.

A secreção de saliva é estimulada pelos ramos parassimpático e simpático do sistema nervoso autónomo, como ilustrado na Figura 2. A estimulação parassimpática resulta em secreção salivar serosa ou aquosa e secreção de iões, enquanto a estimulação simpática aumenta a secreção de proteínas. Os corpos celulares dos nervos parassimpáticos que estimulam as GP estão próximos à glândula, no gânglio ótico. As GP são inervadas por fibras pós-ganglionares que se unem ao nervo auriculotemporal proveniente do nervo craniano. Os corpos celulares dos nervos parassimpáticos que estimulam as GSM e GSL estão localizados nos gânglios submandibulares, que se encontram dentro da glândula. As GSM e as GSL são inervadas por fibras pós-ganglionares que estimulam a secreção de saliva e inervam as células mioepiteliais. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares dos gânglios submandibulares são transportadas

pela corda do tímpano do nervo facial, que se junta ao nervo lingual na fossa infra temporal. É importante salientar que também existem corpos de células nervosas e pequenos gânglios dentro do estroma das GSM, embora o significado funcional desses gânglios não seja claro.

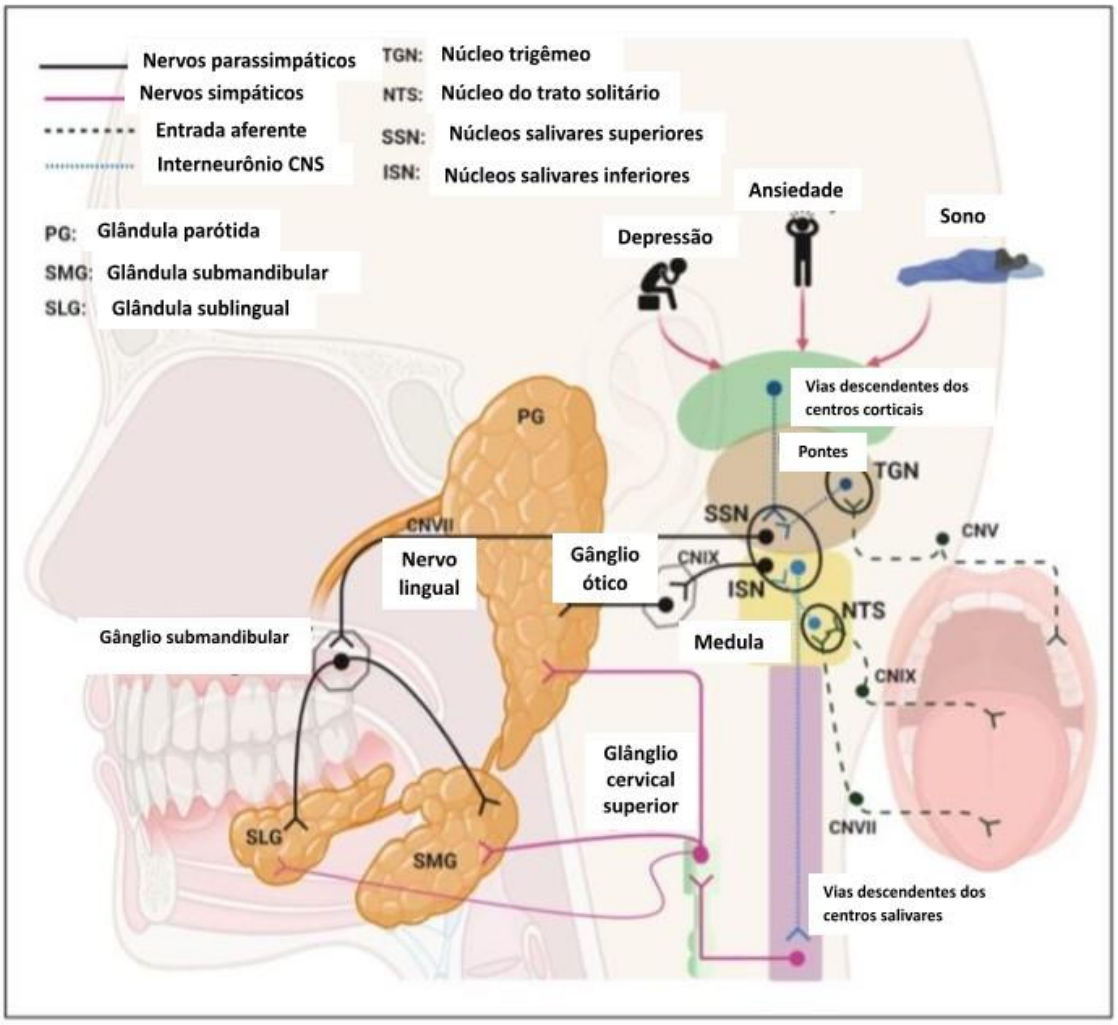

Figura 2 - Secreção salivar nervosa. Envolvimento periférico e central na secreção estimulada por reflexo das glândulas salivares major. Adaptado de Thorne & Sutcliffe (2017)

Em contraste com os nervos parassimpáticos, os corpos celulares dos nervos simpáticos estão localizados no gânglio cervical superior no pescoço e as fibras pós-ganglionares inervam as glândulas salivares ao longo dos vasos sanguíneos que se ramificam do plexo carotídeo da artéria carótida externa.

Na descrição da inervação das glândulas salivares, também requer mencionar os neurotransmissores que estão envolvidos na função neuronal. O neurotransmissor acetilcolina sinaliza a sinapse dos nervos parassimpáticos pré e pós-ganglionares e dos nervos simpáticos pré-ganglionares e ativa os recetores muscarínicos nas glândulas salivares por meio de fibras parassimpáticas pós-ganglionares. A noradrenalina das fibras simpáticas pós-ganglionares ativa os recetores adrenérgicos. Outros neurotransmissores têm papéis na função da glândula salivar, como o peptídeo intestinal vasoativo, encefalina, substância P, neuropeptídeo Y, neurocinina A, peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária, óxido nítrico sintase neuronal. (Holmberg & Hoffman, 2014)

2. Disfunção Salivar

2.1. Definição

Nederfors (2000) sugere que as disfunções salivares podem ser divididas em três categorias: xerostomia, como sensação subjetiva de boca seca; hipossalivação, como redução objetiva do fluxo salivar e alterações na composição salivar. DS é assim definida como uma alteração na saliva, neste caso na sua produção, nomeadamente ao nível do fluxo salivar (quantidade de saliva produzida), da composição salivar (diferentes constituições de iões e moléculas geram tipos de saliva diferentes) e da fluidez salivar (quantidade de água presente na saliva), não necessariamente em simultâneo. Situação mais frequente com o avanço da idade, apesar de se verificar como consequência de vários tipos de interações, como efeito secundário de certos medicamentos, como resultado proveniente de diferentes terapias ou surgir até como sintomas de outras patologias e doenças. (Navazesh, Kumar, e Universidade da Califórnia do Sul, 2008; Nederfors, 2000)

2.2. Etiologia

2.2.1. Medicamentosa

O aumento da esperança de vida, o envelhecimento da população e a associação destes tópicos com a polifarmácia têm sido temas intrigantes nas últimas décadas para a comunidade científica. Porém, com o aumento da idade surge um maior número de comorbilidades, sendo por sua vez indicativo de uma maior ingestão medicamentosa.

Medicamentos indicados para o tratamento de diversas patologias podem igualmente causar efeitos adversos relacionados com a cavidade oral pelos seus efeitos colaterais nas glândulas salivares. Além de usados para tratar distúrbios das glândulas salivares, outros medicamentos também podem ter as seguintes interações: disfunção das glândulas salivares, incluindo hipofunção das mesmas (diminuição objetiva no fluxo de saliva) ou sialorreia objetiva (aumento excessivo no fluxo de saliva), xerostomia (sensação subjetiva de boca seca) ou sialorreia subjetiva (sensação de ter demasiada saliva). (Wolff et al., 2017)

A xerostomia, por exemplo, é considerada como um efeito secundário bastante comum em vários fármacos, onde o risco de incidência aumenta com o número de medicamentos ingeridos. (Guggenheimer e Moore, 2003).

O Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para Metodologia de Estatísticas de Medicamentos desenvolveu o sistema de classificação Química Terapêutica Anatómica (ATC) com doses diárias definidas (DDD) como um sistema para classificar e monitorizar os fármacos. Este sistema divide-os em cinco diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. O primeiro nível contém 14 grupos principais de acordo com o local de ação, com subgrupos terapêuticos (segundo nível). O terceiro e quarto níveis são subgrupos farmacológicos e químicos, respetivamente, e o quinto nível é o próprio composto químico.

Os artigos recolhidos receberam avaliações com base nos seguintes parâmetros:

- Grau de relevância: nível A (estudo dedicado à Disfunção da glândula salivar induzida por medicamentos ou xerostomia) ou nível B (estudo dedicado aos efeitos adversos de medicamentos).
- Qualidade da metodologia fornecida no artigo: nível 1 (normalmente meta análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados), nível 2 (normalmente ensaios abertos, estudos observacionais, estudos em animais e estudos epidemiológicos) ou nível 3 (normalmente revisões narrativas e livros didáticos).

Além destes, o tipo de estudo, a sua estrutura e a sua conclusão, foram considerados na atribuição do nível de evidência. Atribuindo-se assim a ordem: A1>B1>A2>B2>A3>B3.

9 dos 14 grupos do primeiro nível, continham medicamentos com um nível de evidência forte ou moderado de associação com disfunção das glândulas salivares, xerostomia ou sialorreia subjetiva: trato alimentar e metabolismo, sistema cardiovascular,

sistema geniturinário e hormonas sexuais, anti-infeciosos de uso sistémico, antineoplásicos e imunomoduladores, sistema musculoesquelético, sistema nervoso, sistema respiratório e órgãos sensoriais.

De entre os 94 subgrupos do segundo nível, 26 continham agentes associados à disfunção das glândulas salivares, sendo que 22 apresentavam fortes evidências, nomeadamente os fármacos direcionados para distúrbios gastrointestinais funcionais, antieméticos, fármacos anti obesidade, anti-hipertensivos, diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, urológicos, antineoplásicos, relaxantes musculares, bifosfonatos, analgésicos, antiepiléticos, antiparkinsonianos, psicolépticos, psicanalépticos, medicamentos antimuscarínicos para doenças obstrutivas das vias aéreas, anti-histamínicos para uso sistémico e oftalmológicos, tal como mencionado nas Tabelas 4, 5 e 6.

O terceiro nível não se encontra contemplado nas tabelas seguintes, uma vez que acrescentaria muito pouca informação.

Para o quarto nível e os seus 882 subgrupos descritos no sistema ATC/DDD, foram encontradas 64 classes de fármacos associados à disfunção das glândulas salivares, e em 37 desses subgrupos a associação da disfunção das glândulas salivares com os medicamentos teve evidências mais fortes.

No quinto nível, 106 substâncias das 4679 explanadas no sistema, foram notificadas com um nível de evidência forte ou moderado de associação com disfunção das glândulas salivares. Desses, 56 fármacos apresentaram maior nível de evidência de associação com disfunção das glândulas salivares (Wolff et al., 2017).

Tabela 4 - Medicamentos relatados como indutores de xerostomia, hipofunção de glândulas salivares ou sialorreia com nível de evidência maior e moderado, agrupados de acordo com sua inclusão no primeiro, segundo, quarto e quinto níveis de ACT

Primeiro nível, Grupo principal anatómico	Segundo nível, Subgrupo terapêutico	Quarto nível, Subgrupo químico	Quinto nível, Substância química	Código ATC
Trato alimentar e Metabolismo	Medicamentos para o transtorno funcional GI	Anticolinérgicos sintéticos, quaternários compostos de amónio	Propantelina	A03ABII5
		Alcalóides de beladona, aminas terciárias	Atropina	A03BA01
			Hiosciamina	A03BA03
		Alcalóides de beladona, compostos semissintéticos de amónia quaternária	Escopolamina/ hioscina	A03ABII1
	Anti-eméticos e anti-nauseas	Outros anti- eméticos	Escopolamina/ hioscina	A04AD01
	Preparações anti-obesidade, excl. produtos dietéticos	Produtos anti-obesidade de ação central	Fentermina	A08AA01
			Dexfenfluramina	A08AA04
			Sibutramina	A08AAI0
		Produtos anti-obesidade de ação periférica	Orlistate	A08AB0I
		Serotonina-noradrenalina-dopamina inibidor de recaptação	Tesofensina	ND
Sistema cardiovascular	Terapia cardíaca	Antiarrítmicos, classe Ib	Mexiletina	C01BB02
	Anti-hipertensores	Metildopa	Metildopa	C02AB0I
		Agonistas do recetor de imidazolina	Clonidina	C02AC01
	Diuréticos	Tiazidéia, simples	Bendroflumetiazida	C03AA01
		Sulfonamidas simples	Furosemida	C03CA01
		Antagonistas da vasopressina	Tolvaptano	C03XA0I
	Agentes beta-bloqueadores	Agentes bloqueadores beta, não seletivos	Timolol	C07AAII6
		Agentes bloqueadores beta, seletivos	Metoprolol	C07AB02
			Atenolol	C07AB03
	Bloqueadores dos canais de cálcio	Derivados de diidropiridina	Isradipina	C08CA03
		Derivados de fenilalquilamina	Verapamil	C08DA01
	Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	Inibidores da ECA, simples	Enalapril	C09AA02
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	Urológicos	Medicamentos para frequência e incontinência urinária	Lisinopril	C09AA03
			Oxibutinina	G04BD04
			Propiverina	G04BD06
			Tolterodina	G04BD07
			Solifenacina	G04BD08
			Trópio	G04BO09
			Darifenacina	G04BD10
			Fesoterodina	G04BD1I
			Imidafenucina	ND
		Antagonistas dos recetores alfa-adrenérgicos	Alfuzosina	G04CA0I
			Terazosina	G04CA03

Primeiro nível, Grupo principal anatómico	Segundo nível, Subgrupo terapêutico	Quarto nível, Subgrupo químico	Quinto nível, Substância química	Código ATC
Anti-infeciosos para uso sistêmico	Antivirais para uso sistêmico	Inibidores de PMtease	Saquinavir	J05AE0l
		Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos e nucleotídeos	Didanosina	J05AF02
			Lamivudina	J05AF05
		Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa	Nevirapina	J05AG0l
			Etravirina	J05AG04
		Outros antivirais	Raltegravir	J05AX08
			Maraviroc	J05AX09
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	Agentes antineoplásicos	Anticorpos monoclonais	Bevacizumabe	L0IXC07
Sistema Musculoesquelético	Relaxantes Musculares	Outros agentes de ação central	Baclofeno	M03BX01
			Tizanidina	M03BX02
			Ciclobenzaprina	M03BX08
	Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas	Bisfosfonatos	Alendronato	M05BA04
Sistema Nervoso	Anestésicos	Anestésicos opioides	Fentanil	N0lAH01
	Analgésicos	Alcalóides naturais do ópio	Morfina	N02AA01
			Dihidrocodeína	N02AA08
		Derivados de fenilpiperidina	Fentanil	N02AB03
		Derivados de oripavina	Buprenorfina	N02AE01
		Derivados de morfina	Butorfanol	N02AF01
		Outros opioides	Tramadol	N02AX02
			Tapentadol	N02AX06
		Outras preparações anti enxaqueca	Clonidina	N02CX02
	Anti-epilépticos	Derivados de ácidos graxos	Valproato sódico/ ácido valproico	N03AG01
		Outros anti-epileticos	Gabapentina	N03AX12
			Pregabalina	N03AXI6
	Medicamentos anti-Parkinson	Agonistas da Dopamina	Rotigotina	N04BC09
	Psicoléticos	Fenotiazinas com cadeia lateral alifática	Cilorpromazina	N05AA01
		Fenotiazinas com estrutura piperazina	Perfenazina	N05AB03
		Derivados de butirofenona	Haloperidol	N05AD0l
		Derivados de indol	Sertindol	N05AE03
			Ziprasidona	N05AE04
			Lurasidona	N05AE05
		Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas	Loxapina	N05AH01
			Cilozapina	N05AH02
			Olanzapina	N05AH03
			Quetiapina	N05AH04
			Asenapina	N05AH05

Primeiro nível, Grupo principal anatómico	Segundo nível, Subgrupo terapêutico	Quarto nível, Subgrupo químico	Quinto nível, Substância química	Código ATC
Sistema Nervoso (continuação)	Psicoléticos (continuação)	Benzamidas	Amisulprida	N05AL05
		Lítio	Lítio	N05AN01
		Outros antipsicóticos	Risperidona	N05AX0S
			Aripiprazol	N05AX12
			Paliperidona	N05AX13
		Derivados das benzodiazepinas (ansiolíticos)	Clobazam	N05BA09
		Medicamentos relacionados aos benzodiazepínicos	Zolpidem	N05CiF02
			Eszopiclona	N05CF04
			Zopiclona	N05CF0l
		Outros hipnóticos e sedativos	Icopolainine/ hyoscine	N05CiM05
			Dexmedetomidina	N05CM18
		Inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas	Desipramina	N06AA01
			Imipramina	N06AA02
			Amitriptilina	N06AA09
			Nortriptilina	N06AA10
			Doxepina	N06AA12
			Dosulepina	N06AA16
		Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Fluoxetina	N06AB03
			Citalopram	N06AB04
			Paroxetina	N06AB0S
			Sertralina	N06AB06
			Escitalopram	N06AB10
		Outros antidepressivos	Bupropiona	N06AX12
			Venlafaxina	N06AX16
			Reboxetina	N06AX18
			Duloxetina	N06AX21
			Desvenlafaxina	N06AX23
			Vortioxetina	N06AX26
		Simpaticomiméticos de ação central	Metilfenidato	N06BA04
			Dexmetilfenidato	N06BA11
			Lisdexamfetamina	N06BA12
	Outras drogas do sistema nervoso	Medicamentos usados na dependência de nicotina	Nicotina	N07BA01
		Medicamentos usados na dependência de álcool	Naltrexona	N07BB04
		Medicamentos usados na dependência de opioides	Buprenorfina	N07BC01
	ND	ND	Dimebon	ND
			Tesofensina	ND

Primeiro nível, Grupo principal anatómico	Segundo nível, Subgrupo terapêutico	Quarto nível, Subgrupo químico	Quinto nível, Substância química	Código ATC
Sistema Respiratório	Preparações nasais	Agentes antialérgicos, excl. corticosteróides	Azelastina	R01AC03
	Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas	Anticolinérgicos	Tiotrópio	R03BB04
	Anti-histamínicos para uso sistêmico	Éteres aminoalquílicos	Doxilamina	R06AA09
		Derivados de piperazina	Cetirizina	R06AE07
			Levocetirizina	R06AE09
		Outros anti-histamínicos para uso sistêmico	Ebastina	R06AX22
			Desloratadina	R06AX27
Órgãos Sensoriais	Oftalmológicos	Simpaticomiméticos na terapia do glaucoma	Brimonidina	S0IEA0S
		Anticolinérgicos	Atropina	S0IFA0I
		Outros antialérgicos	Azelastina	S01GX07

Tabela 5 - Medicamentos relatados como indutores de xerostomia, hipofunção de glândulas salivares ou sialorreia com maior nível de evidência hidroxitriptamina (serotonina), TDAH, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, ATC Anatomical Therapeutic Chemical, GABA ácido gama-aminobutírico ND não determinado, NE norepinefrina, hipofunção da glândula salivar SGH • Estudos em animais)

Nome do fármaco	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)						Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia								
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A1	B1	A2	B2	A3	B3	
Alendronato (atividade anti reabsorção óssea)	M05BA04	Bifosfonato – inibe a osteoclástica reabsorção óssea	0		0	0		0	0	0	0	0	
Amitriptilina (antidepressivo)	N06AA09	5-Hf/ não seletivo Recaptação de NE inibidor, anti muscarínico	5		0	0	0		0	3		1	6
Aripiprazol (anti psicótico)	N05AX12	Estabilizador de dopamina; dopamina parcial (D2) e 5-HTIA agonista, 5-HT2A antagonista	5	0	0	0	0		0	4	0	0	5
Atropina (GI distúrbios/ midriático)	A03BA01, S0IFAOI	Anti muscarínico	3	2	0	0	0			0			4
Baclofeno (esquelético relaxante muscular-atuação centralizada)	M03BX01	Agonista GABA: reduz a liberação de glutamato excitatório	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
Bendroflumetiazida (diurético fraco)	C03AA01	Inibe a reabsorção de NaCl em distal túbulo do néfron	0		0	0		0	0	0	0	0	
Bevacizumabe (antineoplásico)	L01XC07	Anticorpo monoclonal: inibe vascular proliferação e crescimento tumoral		0	0	0	0	1	0	0	0	0	
Brimonidina (anti glaucoma)	S01EA05	**α2-** agonista adrenérgico	3	0	0	0	0	0	0			3	
Buprenorfina (opioide-analgésico)	N02AE01, N07BC01	Recetor misto ações; **κ**-opioide antagonista e **μ**-opioide parcial agonista		0	0	0	0	0	0	0	0		
Bupropiona (anti depressivo)	N06AXI2	Recaptação de NE/dopamina inibidor	12	0	0	0	0	5	0	3	0	4	12
Butorfanol (opióide-analgésico)	N02AFOI QR05A90	Recetor misto ações; **κ**- agonista e μ-antagonista		0	0	0	0		0	0	0	0	
Clorpromazina (anti psicótico)	N05AA01	Antagonista da dopamina, histamina (HI), recetores muscarínicos e adrenérgicos	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Citalopram (antidepressivo)	N06ABfl4	5-HT seletivo inibidor de recaptação	3	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
Cloriidina (anti hipertensivo/ anti enxaqueca)	NO2CX02	Agonista n2-admérgico	0	1	0	0	0	1	0	0	1	4	6

Nome do fármaco	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)						Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia								
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A1	B1	A2	B2	A3	B3	
Cloceapina (atípica anti psicótico)	N05AH02	Antagonista da dopamina parcial 5-HT e parcial muscarínico (M1) agonista	2	0	0	7	3	2	1	2	1	0	9
Ciclobenzaprina (relaxante muscular esquelético)	M03BX08	Histamina (H1) e antagonista muscarínico	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
Dexmetilfenidato (psicostimulante - TDAH)	N06BA11	Indireto simpaticomimético e NE/dopamina inibidor de recaptação	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	I
Dimebon (neuroprotetor)	ND	Ação desconhecida – histamina proposta (H1) azida 5-HT antagonista	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	I
Doxilamina (hipnótico)	R06AA09	Anti-histamínico; histamina (HI) e muscarínico aiitagonista	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	I
Duioxetina (antidepressivo)	N06AX21	Inibidor de recaptação de 5-HT/NE	19	0	0	0	0	1	0	10	0	8	19
Escitalopram (antidepressivo)	ND6AB10	5-HT seletivo inibidor de recaptação	4	0	0	0	0	1	0	2	0	1	4
Fluoxetina (antidepressivo)	N06nB03	5-HT seletivo inibidor de recaptação	9	1	0	0	0	2	1	3	0	3	9
Furosemida (diurético forte)	C03CA01	Inibe a reabsorção de NaCl no loop ascendente grosso de Henle	2	3	0	0	2	0	0	0	1	0	3
Gabapentina (anti convulsivante)	N03AXl2	Ação proposta: estimula GABA síntese e GABA liberar		0	0	0	0		0	0	0	0	
Imidafenacina Anti muscarínico (urológico - reduz a atividade da bexiga)	ND	Anti muscarínico		0	0	0	0		0	0	0	0	
Imiprarnina (anti depressivo)	N06AA02	Recaptação de 5-HT/NE inibidor, antagonista à histamina (HI), 5-HT, receptores muscarínicos **α**1-adrenérgicos	2	0	0	0	0		0	0	0		2
Lisdexanfetamina (psicostimulante-TDAH)	N06BA12	Recaptação de 5-HT/NE inibidor	2	0	0	0	0		0	1	0	0	2
Lítio (anti psicótico)	N05AN01	Estabilizador de humor. inibe a dopamina/ Libertação de NE e Ca^{2+} mobilização intracelular	2	0	0	0	0		0	1	1		4

Nome do fármaco	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)						Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia								
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A1	B1	A2	B2	A3	B3	
Loxapina (anti psicótico)	N0SAH0l	Antagonista da dopamina/5-HT		0	0	0	0		0	0	0	0	
Metilfenidato (psicostimulante-TDAH)	N06BA04	Simpaticomimético indireto, liberação de dopamina, e NE/5-HT inibidor de recaptação	5	0	0	0	0	2	0	2	0		5
Nortriptilina (anti depressivo)	N06AAl0	Inibidor de recaptação de NE, antagonista de histamina (Hl), 5-HT, α_1-adrenérgicos e muscarínicos	2	0	0	0	0		0	0	0		2
Olanzapina (anti psicótico atípico)	N05AH03	Antagonista da dopamina, 5-HT, histamina, muscarínicos e α_1 - adrenérgicos	10	0	0		0	4	1	5	0	1	11
Oxibutinina (urológico - reduz a atividade da bexiga)	G04BD04	Anti muscarínico	20	3	0	0	0	7	0	10	0	4	21
Paliperidona (anti psicótico)	N05AX13	Antagonista de dopamina, 5-HT, $\alpha_{1,2}$ - adrenérgicos e histamina	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
Paroxetina (antidepressivo)	N06AB05	Recaptação de 5-HT inibidor	3		0	0	0		0		0		3
Perfenazina (anti psicótico)	N05AB03	Antagonista do 5-HT, dopamina, histamina (H l), muscarínico, e receptores α_1-adrenérgicos		0	0	0	0		0	0	0	0	
Fentermina (supressor apetite)	A08AA0l	Liberta NE e um menor grau dopamina e 5-HT	3	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3
Propantelina (Anti muscarínico antiespasmódico e antissecretório)	A03AB05	Anti muscarínico	2	1	0	0	0	2	0	0		0	3
Propiverina (urológico-reduz a bexiga atividade	G04BD06	Anti muscarínico	5		0	0	0		0	2		2	6
Quetiapina (anti psicótico atípico)	N05AH04	Dopamina, 5-HT,$\alpha_{1,2}$,adrenérgico e histamina (Hl) antagonista	14	0	2	0	0	12	0		0		14
Reboxetina (antidepressivo)	N06AX18	inibidor de recaptação de NE, anti muscarínico	5	0	0	0	0	1	0	2	0	2	5

Nome do fármaco	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)						Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia								
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A1	B1	A2	B2	A3	B3	
Risperidona (anti psicótico)	N05AX08	Antagonista de dopamina, serotonina, histamina (HI) e $\alpha_{1,2}$, recetores adrenérgicos	1	0	I	0	0		0	0	0	1	2
Rotigotina (anti Parkinsónico)	N04BC09	Dopamina e 5-HT agonista, α_2 antagonista adrenérgico	2	0	0	0	0		0		0	0	2
Escopolamina (nauseante/sedativo/distúrbios gastrointestinais)	A04AIXJI, N05CM05 A03BB0I	Antagonista muscarínico	2		0	0	0		0	0			3
Sertralina (antidepressivo)	N06AB06	Recaptação de 5-HT inibidor	4	1	0	0	0	2	1	0	0	1	4
Sibutramina (antidepressivo)	A08AA10	Inibidor de recaptação de NE/5-HT/dopamina	2	0	0	0	0		0	1	0	0	2
Solifenacina (urológico - reduz a atividade da bexiga)	G04BIXJ8	Anti-muscarínico	9	2	0	0	0	2	0	5	4	0	11
Tesofensina (apetite supressor)	ND	NE/5-HT/dopamina inibidor de recaptação		0	0	0	0		0	0	0	0	
Timolol (anti glaucoma)	C07AA06	**β**- não seletivo antagonista adrenérgico	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Tiotrópio (antiasmático)	R03BB04	Previne broncoconstrição, anti muscarínico	2	0	0	0	0		0	0	0		2
Tolterodina Anti-muscarínico (urológico - reduz a atividade da bexiga)	G04BD07	Anti muscarínico	19	2	0	0	0	4		10	1	3	19
Venlafaxina (antidepressivo)	N06AX16	Recaptação de NE/5-HT inibidor	8	0	0	1	0		0	7	0	0	8
Verapamil (anti-hipertensivo/anti-angina)	C08DA01	Bloqueador dos canais de cálcio-arterial efeitos vasodilatadores	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Vortioxetina (antidepressivo)	N06AX26	Inibidor da recaptação de 5-HT	2	0	0	0	0	0	0		0	0	2
Ziprasidona (anti-psicótico atípico)	N05AE04	5-HT, dopamina e **α**-adrenérgico antagonista	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
Zolpidem (sedativo hipnótico)	N05CF02	Agonista no sítio dos benzodiazepínicos do $GABA_A$ recetor, melhorando o efeito inibitório do GABA	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2

Tabela 6 - Medicamentos relatados como indutores de xerostomia, hipofunção de glândulas salivares ou sialorreia com nível de evidência moderado

Nome da droga e função	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)				Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia						
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A2	B2	A3	B3	
Amisulprida (atípico anti psicótico)	N05AL05	antagonista da dopamina e 5-HP	1	0	0	0	1	0	0	1	2
Asenapina (atípico anti psicótico)	N05AH05	antagonista da dopamina, 5-HT, histamina (HI) e $\alpha_{1,2}$ recetores adrenérgicos	2	0	0	0	0	1	0	1	2
Atenolol (anti- hipertenso/antiarrítmico)	CD7AB03	β_1-antagonista adrenérgico	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Azelastina (antialérgica)	R01AC03,	antagonista da histamina (HI)	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Cetirizina	R06AE07	antagonista da histamina (HI)	2	0	O	0	0	10		1	2
Clobazam (ansiolítico/ anti convulsivante)	N05BA09	Benzodiazepina, aumenta o efeito GABA nos seus recetores	0	O	O	1	0	10		0	1
Darifenacina (urológico – reduz atividade da bexiga)	G04BD10	Anti muscarínico	5	1	0	0	1	2	0	3	6
Desipramina (antidepressivo)	N06AA01	inibidor preferencial da recaptação de NE	2	0	0	0	1	1	0	0	2
Desloratadina (antialérgico/antipruriginoso)	R06AX27	antagonista da histamina (HI), anti muscarínico	2	0	0	0	0	1	0	1	2
Desvenlafaxina (antidepressivo)	N06AX23	inibidor da recaptação 5-HT e NE	5	0	0	0	0	3	0	2	5
Dexfenfluramina (supressor do apetite)	A08AA04	Liberta 5-HT	2	0	0	0	0	1	0	1	2
Dexmedetomidina (sedativo hipnótico)	N05CM18	α_{2}- agonista adrenérgico	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Didanosina (antiviral-Terapia HTV-I)	J05AF02	Inibidor da transcriptase reversa	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Dihidrocodeína (opióide-analgésico)	N02AA08	Agonista fraco do recetor μ-opióide	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Dosulepina (antidepressivo)	N06AA16	Inibidor não seletivo da recaptação de 5-HT/NE, anti muscarínico, anti-histamínico (H1)	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Doxepina (antidepressivo)	N06AA12	Inibidor não seletivo da recaptação de 5-HT/NE, anti muscarínico, anti-histamínico (HI), α_1– antagonista do recetor adrenérgico	2	0	0	0	0	1	0	0	1
Ebastina (antialérgico /antipruriginoso)	R06AX22	antagonista da histamina (HI)	2	0	0	0	0	3	0	0	3
Enalapril (anti hipertensor)	C09AA02	Inibidor da ACE	2	0	1	0	0	1	0	0	1
Eszopiclona (sedativo- hipnótico)	N05CCF04	Aumenta o efeito GABA nos seus recetores	3	0	0	0	0	1	0	2	3

Nome da droga e função	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)				Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia						
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A2	B2	A3	B3	
Etravirina (Terapia antiviral – HIV-1)	J05AG04	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Fentanil (opioide-analgésico)	NO1AH01, N02ABO3	Agonista forte do recetor μ-opioide	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Fesoterodina (urológico- reduz a atividade da bexiga)	G04BD11	Anti muscarínico	4	0	0	0	0	3	0	1	4
Haloperidol (anti-Picótico)	N05AD0l	Antagonista da dopamina, 5-HT, histamina (H1), muscarínico e $\alpha_{(1,2)}$ recetores adrenérgicos	2	0	1	0	0	2	0	0	2
Hiosciamina (antiperistáltico/espasmódico)	A03BA03	Arti-muscarínico	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Isradipina (anti hipertensor)	C08CA03	bloqueador dos canais cálcio, efeitos arteriais vasodilatadores	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Lamivudina (antiviral -HIV, hepatite B)	J05AF05	Nucleosídeo análogo reverso inibidor da transcriptase	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Levocetirizina (Antialérgico)	R06AE09	Mitagonista do recetor de histamina (HI)	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Lisinopril (anti hipertensor)	C09AA03	inibidor da ACE	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Lurasidmie (anti-picótico)	N05AE05	5-HT/antagonista da dopamina, α_2- antagonista parcial do recetor adrenérgico, 5-$HTC_{(7)}$-agonista	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Maraviroc (anfi-virai)	J05AX09	Impede que o HIV entre nas células	1	0	0	0	1	0	0		
Metildopa (anti hipertensor)	C02AB01	Falso transmissor; síntese do menos potente α-metil-NE em vez de NE	2	0	1	0	0	1	0		
Metoprolol (anti hipertensor/anti arrítmico)	C07AB02	β1-Antagonista do recetor adrenérgico	1	1	0	0	0	1	1		
Mexiletina (antiarrítmico)	C01BBO2	Bloqueador de canais de sódio	1	0	0	0		1	0		
Morfina (analgésico opioide)	N02AA01	Agonista forte no μ-recetor	2	0	0	0	0	2	0		
Naltrexmie (tratamento do alcoolismo)	N07BB04	Antagonista do recetor opióide	1	0		0	0		0	1	0
Nevirapina (antiviral - HIV-1)	J05AG01	Inibidor não nucleotídico da transcriptase reversa	1	0		0	0		1	0	0
Nicotina (para cessação tabágica)	N07BA01	Agonista para recetores nicotina	2	0	0	0	0	2	0	0	2

Nome da droga e função	Código ATC	Mecanismo e local de ação	Número de citações para				Fontes por nível de evidência (n)				Total de Publicações (n)
			'Secura' oral		Sialorreia						
			Xerostomia	SGH	Subjetivo	Objetivo	A2	B2	A3	B3	
Orlistat (anti obesidade)	A08AB01	inibe a lípase, que decompõe os triglicerídeos da dieta	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Pregabalina (anti convulsivante não-GABAérgico mecanismos)	N03AX16	Reduz a liberação do transmissor	3	0	0	0	0	1	0	2	3
Raltegravir (antiviral - HIV-1)	J05AX08	Previne a integração do DNA do vírus nos cromossomos do hospedeiro	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Saquinavir (antiviral)	J05AE01	inibidor da protease do HIV	1	O	0	0	1	0	0	0	1
Sertindol (anti psicótico)	N05AE03	antagonista da dopamina, 5-HT e α_1-receptores adrenérgicos	2	0	0	0	0	1	0	1	2
Valproato de sódio (anti convulsivante)	N03AGB1	Reduz a excitabilidade dos nervos por inibição do ingresso de iões de sódio	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Tapentadol (opioide-analgésico)	N02AX06	Fraco antagonista μ- opióide e inibidor neural da recaptação de NE	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Terazosina (urológica—diminui a obstrução do fluxo urinário/ anti-hipertensivo)	G04CA03	antagonista do recetor α_1-adrenérgico	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Tizanidina (anti músculo- espástico)	M03BX02	Liberta a GABA da medula espinhal interneurônios inibitórios, além do fraco α_2-agonista adrenergico	2	0	0	0	2	0	0	0	2
Tolvaptano (diurético)	C03XA01	Antagonista do recetor V2 da vasopressina prevenindo a ação da hormona diurética (ADH)	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Tramadol (analgésico opióide)	N02AX02	Fraco recetor μ-opióide agonista e NE/ inibidor de recaptação de 5-HT	1	0	0	0	0	1	0	0	1
Trópio (urológico-reduz a atividade da bexiga)	G04BD09	Antagonista do recetor muscarínico	4	0	0	0	0	2	0	2	4

2.2.2. Terapias

Os avanços científicos nas diferentes terapias direcionadas para o cancro têm como objetivo minimizar os danos nos tecidos circundantes através de regimes de tratamento modificados, melhorias tecnológicas e novas fontes de radiação. Apesar dos esforços desenvolvidos, os danos nestes tecidos, como por exemplo, nas glândulas salivares, após radioterapia direcionada para o cancro da cabeça e pescoço (CCP) continuam a ser um problema um problema com um significativo impacto (Jasmer et al., 2020).

A radioterapia consiste na administração de uma dose calculada de radiação nos tecidos neoplásicos, que acaba por afetar igualmente os tecidos sãos circundantes. A radioterapia é o tratamento mais comum para o CCP, que consiste em sessões diárias, geralmente 2 Gray (Gy) por fração, cinco dias por semana, até uma dose total de 70 Gy para o tumor.

Apesar dos efeitos benéficos na contenção da progressão do cancro e de ser considerado um método não invasivo, esta pode apresentar efeitos secundários severos e irreversíveis ao nível da cavidade oral, principalmente na mucosa oral e nas glândulas salivares. As células da mucosa oral por possuírem alta capacidade mitótica e baixa radio-resistência são suscetíveis a alterações e por esta razão, em cerca de 90% dos pacientes com neoplasias no CCP surgem complicações orais (Lôbo & Martins, 2009).

A disfunção da glândula salivar em pacientes com CCP submetidos a tratamentos com radioterapia é verificada através da medida objetiva das taxas de fluxo salivar ou pela avaliação cintilográfica da função da glândula. A hipossalivação aguda (redução na produção de saliva) ocorre na primeira semana após radioterapia, com perda de 50 a 60% do fluxo salivar.

A xerostomia (sensação de secura oral) relatada pelo paciente, é pontuada e avaliada pelo meio de questionários de qualidade de vida, enquanto a mucosite é relatada durante as primeiras três semanas após a radioterapia, em que quase todos os pacientes apresentam mucosite decorrente de danos inflamatórios significativos nas superfícies mucosas, deficiências nutricionais, infeções orais e alterações funcionais, tais como dificuldades de mastigação, disfagia (problemas de deglutição) e perda do paladar (Proctor & Shaalan, 2021).

Embora estas lesões geralmente se resolvam dentro de algumas semanas, poderão ser tão dolorosas e graves que interrompem o regime de tratamento do CCP.

A hipossalivação crónica, geralmente com a duração aproximada de pelo menos 6 meses, é frequentemente associada a pacientes com CCP submetidos à radioterapia. A disfunção salivar crónica é responsável por um elevado número de complicações, incluindo deficiências funcionais na fala, deglutição e alimentação, má higiene oral e alterações na composição da saliva levando ao aumento da incidência de infeções na cavidade oral, como bacteriana, fúngica, cáries dentárias, periodontite, distúrbios digestivos e/ou deficiências nutricionais, que reduzem significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados. Infelizmente, as estratégias de controlo disponíveis são inadequadas, proporcionando apenas o alívio transitório dos sintomas (Jasmer et al., 2020).

Neste sentido, considera-se que o médico dentista tem um papel essencial na promoção, na prevenção, no controlo e no tratamento destas complicações que ocorram na cavidade oral, devendo manter-se atento e prevenindo possíveis sequelas que possam surgir durante ou após os tratamentos com radioterapia, dos quais muitos dos efeitos radio-induzidos podem levar à necessidade de interromper o tratamento temporariamente. A equipe multidisciplinar deve olhar para estes pacientes de uma forma holística uma vez que podem chegar a apresentar estados de má nutrição associada à disfagia e/ou à odinofagia consequentes da mucosite e/ou da xerostomia, sendo de extrema importância a avaliação do estado nutricional do paciente antes de iniciar qualquer tipo de tratamento com radiação. Nestes casos, é aconselhada uma alimentação à base de alimentos moles e líquidos (Lôbo & Martins, 2009; Turner & Ship, 2007).

2.2.3. Interação de outras patologias

Apesar do controlo fisiológico da secreção salivar ter sido bem aprofundado, o impacto das patologias na função das glândulas salivares e como este facto altera a composição e a função da saliva, ainda não é completamente compreendido cientificamente. Esta secreção de saliva é ativada por estímulos mediados por nervos, que ativam o fluido glandular e os mecanismos secretores de proteínas, regulando volume, composição e fluidez. Esta disfunção está associada a diferentes doenças, como são exemplo a síndrome de Sjögren (SSj), sialadenite e diabetes mellitus, devido aos fármacos utilizados na sua resolução, assim como aos próprios sintomas e interações da patologia. A análise da saliva em doenças ou intervenções terapêuticas que causam inflamação das glândulas salivares, frequentemente demonstra concentrações aumentadas de eletrólitos e uma maior presença de proteínas imunes inatas, principalmente a lactoferrina.

Diferentes doenças e sintomas estão associados à DS, como exemplificado na Figura 3, no entanto, definir a disfunção das glândulas salivares pode ser problemático, uma vez que existe uma ampla gama de funções "normais". A medição das diferentes taxas de fluxo salivar em toda a cavidade oral pode revelar hipofunção geral (valores muito baixos, menos de 0,1mL/min; baixa, 0,2mL/min).

A composição alterada da saliva da boca poderá refletir doenças orais locais, assim como a composição alterada da saliva da boca pode refletir doenças/patologias sistémicas mais distantes, sem que se verifique disfunção das glândulas salivares (Proctor & Shaalan, 2021).

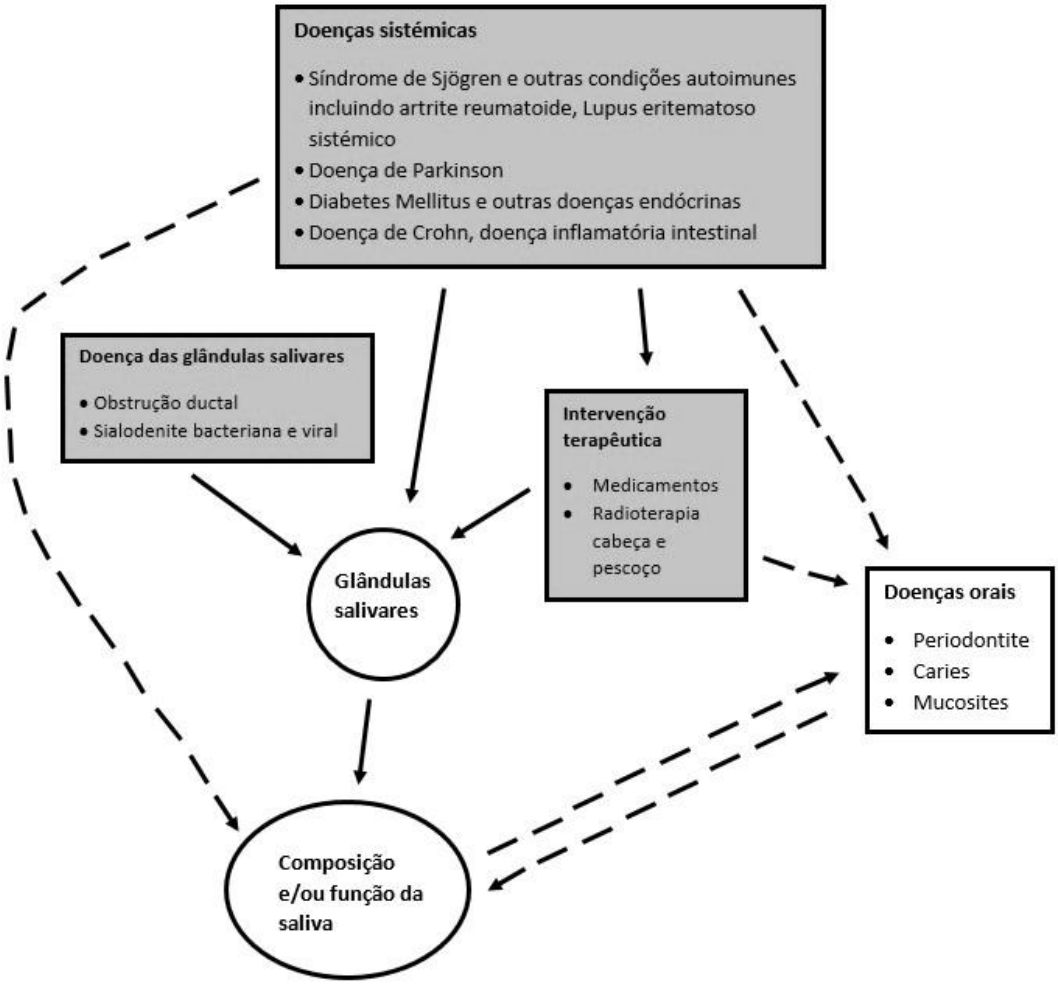

Figura *3* - Relações entre doença, disfunção da glândula salivar e composição da saliva. As causas consideradas são doenças sistémicas e intervenções terapêuticas (por exemplo, medicamentos anticolinérgicos) que podem causar doenças e disfunções das glândulas salivares (linhas contínuas). A saliva contém biomarcadores de outras doenças sistémicas (por exemplo, diabetes ou doença hepática) e doenças orais (por exemplo, periodontite). Pode alterar diretamente a composição da saliva sem causar doença ou disfunção das glândulas salivares (linhas tracejadas). Adaptado de Thorne & Sutcliffe (2017)

2.2.3.1. Sindrome de Sjogren

A SSj é classificada como primária (ocorrendo isoladamente), tem um envolvimento apenas exócrino, limitado às glândulas, ou como SSj secundária, em que se estende para o tecido conjuntivo, que ocorre juntamente com outras doenças sistémicas autoimunes, como são exemplo a artrite reumatóide, lúpus eritematoso ou esclerodermia (Thorne e Sutcliffe, 2017).

A SSj é a segunda patologia reumática autoimune mais comum, caracterizada por infiltrado linfocitário nas glândulas exócrinas, resultando na sua disfunção e destruição. As glândulas salivares e lacrimais são predominantemente afetadas, dando origem a olhos e boca seca, mas também outras glândulas exócrinas nomeadamente, o pâncreas, as glândulas sudoríparas, as glândulas das mucosas gastrointestinais, respiratórias e urogenitais. É considerada uma patologia heterogénea e de possível envolvimento sistémico, encontrando-se associada ao risco aumentado de malignidade linfóide onde os sintomas podem ser debilitantes para o paciente (Thorne e Sutcliffe, 2017; Felberg & Dantas, 2006).

Vários mecanismos da SSj contribuem, durante o seu curso prolongado para a perda de função de múltiplas glândulas exócrinas. Esta perda da função secretora tem sido atribuída à infiltração de células inflamatórias e, embora possa não haver destruição tecidual no início da doença, as citocinas inflamatórias produzidas podem influenciar a função secretora das células acinares. A presença de infiltrados focais de células inflamatórias é uma característica de diagnóstico do envolvimento glandular (Mariette & Criswell, 2018).

Quando se estabelece um termo comparativo entre indivíduos saudáveis e pacientes com doença das glândulas salivares não-SSj, verificam-se níveis aumentados de proteínas solúveis relacionadas com o sistema imunológico: lactoferrina, β2-microglobulina, IgA e autoanticorpos na saliva glandular e da cavidade oral.

Foram correlacionadas em laboratório as abordagens proteómica com a transcriptómica tendo identificado múltiplas proteínas supraregulados e RNAs mensageiros (mRNAs) na saliva da cavidade oral de pacientes com SSj primária em comparação com indivíduos de controle saudáveis; as proteínas pareciam ser principalmente de origem de glândulas não salivares, enquanto os mRNAs supraregulados sugeriam uma assinatura genética induzível por interferão (Hu et al., 2007).

Uma amostra de pacientes com SSj referiu xerostomia, embora as taxas de fluxo salivar medidas não confirmem a hipofunção, sugerindo que a qualidade e a composição da saliva podem ser alteradas. A reologia da saliva depende em grande parte das mucinas solúveis (MUC5B e MUC7) que contribuem para a lubrificação das superfícies orais. Em comparação com indivíduos de controle saudáveis, a reologia da saliva de pacientes com SSj foi reduzida mesmo naqueles sem hipofunção glandular aparente. A glicosilação da mucina, mas não a concentração, foi reduzida, facto que alterará a função salivar (Osailan et al., 2011; Chaudhury et al., 2016; Thorne & Sutcliffe, 2017).

2.2.3.2. Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* consiste num grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. A hiperglicemia crónica da diabetes está associada a danos, disfunções e falências a longo prazo, de diferentes órgãos, especialmente olhos (retinopatia diabética), rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.

Vários processos patogénicos estão envolvidos no desenvolvimento da diabetes, variando desde a destruição autoimune, total ou parcial, das células β do pâncreas, com consequente deficiência de insulina, até anomalias que resultam na resistência à sua ação.

A base das anomalias no metabolismo de hidratos de carbono, gorduras e proteínas na diabetes é a ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo. Esta ação resulta da secreção inadequada de insulina e/ou da diminuição da resposta tecidual à insulina em um ou mais pontos das vias de ação hormonal. O comprometimento da secreção de insulina e os defeitos na ação da insulina coexistem frequentemente no mesmo paciente (Associação Americana de Diabetes, 2013).

Existem quatro classificações da Diabetes *Mellitus:* tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos de diabetes específicos (por defeitos genéticos, patologias endócrinas, neonatal, infeções, 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), geralmente associadas à população infantojuvenil.

A Diabetes *Mellitus:* tipo 1, pode surgir em qualquer idade, mas é na infância que predomina, sendo o aparecimento de sinais e sintomas de início súbito, caracterizando-se pela tríade polifagia, poliúria, polidipsia, mas também perda ponderal, irritabilidade, fadiga e sonolência (Gardner & Shoback, 2011; Ship, 2003).

A diabetes tipo 2 resulta de uma resistência à insulina produzida ou de uma insuficiência relativa de insulina. Os seus sinais e sintomas são prurido, neuropatia periférica, visão turva, de início lento e em geral encontra-se associada à obesidade, sedentarismo, prevalecendo na faixa etária, geralmente após os 40 anos de idade (Moore et al., 2001; Ship, 2003; Gardner & Shoback, 2011).

Verifica-se uma tendência para a diminuição do fluxo salivar quando os valores de HbA1c (hemoglobina glicolisada, correspondente aos níveis de glicose sanguínea dos últimos 2/3 meses) aumentavam, em cerca de 80% dos pacientes com diabetes que apresentam xerostomia. Os níveis de glicose e ureia na saliva de pacientes diabéticos era bastante maior que em pacientes saudáveis, sendo de referir que a glicose promove a proliferação e colonização de bactérias na cavidade oral, em que é a base para o desenvolvimento de Candida, que por sua vez diminui a atividade dos neutrófilos (Mauri-Obradors et al., 2017).

2.2.3.3. Hipertensão

A prevalência da hipertensão foi relatada a partir de inquéritos recolhidos em diferentes países industrializados e variou entre 22% (Canadá) e 55% (Alemanha) na década de 1990. Os resultados dos dados dos inquéritos recolhidos após 2006 são limitados, no entanto, dados dos Estados Unidos e da Inglaterra relatam taxas de prevalência semelhantes uma década depois (29% em 2007 e 30% em 2006, respetivamente) (Judd & Calhoun, 2014).

Embora a definição do controle da pressão arterial, particularmente em certas subpopulações de indivíduos com hipertensão, ainda seja debatida no seio das comunidades científicas, os benefícios cardiovasculares e de mortalidade da redução da pressão arterial foram bem estabelecidos através de ensaios sobre esta temática.

A hipertensão é um fator de risco relevante para doenças cardiovasculares sendo a sua prevenção uma importante questão médica e social devido às comorbilidades a ela associadas.

A rigidez arterial originada por danos macrovasculares ou microvasculares, desempenha um papel crítico no desenvolvimento da hipertensão. Pode ser causada por esclerose e estenose das arteríolas, enquanto a hipertensão pode resultar em arteriosclerose. A esclerose e a estenose das arteríolas podem ser responsáveis pela degeneração e hipofunção de alguns órgãos.

A taxa de fluxo salivar e o seu pH demonstraram alterações significativas produzidas perante situações de hipertensão.

Num estudo conduzido na *Shinshu University School of Medicinie*, no Japão, Makiko Kawamoto concluiu que a hipertensão seguida de arteriosclerose induz a degeneração das glândulas salivares, originando uma alteração na saliva produzida. Foi ainda relatada que a hipossalivação em pacientes hipertensos era proveniente da medicação anti-hipertensiva em vigor nos mesmos. Os resultados obtidos revelaram uma diferença significativa no número de células acinares nas GSM entre pacientes com e sem hipertensão, diminuindo em pacientes com hipertensão, associada à degeneração gordurosa das glândulas.

Foram descobertas infiltrações gordurosas, linfoplasmocíticas e fibrose, associadas ao aumento da rigidez vascular e à diminuição da complacência vascular, alterações essas causadas pelo processo de envelhecimento, pela hipertensão e arteriosclerose, que daí advém. No referido estudo, diferenças significativas nos achados histológicos foram associadas à presença de hipertensão, sugerindo que a patologia vascular, particularmente as arteríolas, desempenha um papel importante na degeneração das glândulas salivares (Kawamoto et al., 2021).

2.3. Manifestações bioquímico-fisiológicas (consoante a etiologia)

2.3.1. Medicamentosa

A interferência dos fármacos nos mecanismos secretores das glândulas salivares (MISGD) tem sido estudada principalmente em animais - o rato é um dos modelos animais com mais características em comum com o ser humano, apesar das diferenças morfológicas, assim como nas suas composições salivares. No entanto, em relação aos eventos neuroglandulares, as glândulas salivares dos ratos correlacionam-se bem com modelos experimentais de glândulas humanas, especificamente no que diz respeito aos mecanismos de transmissão, secreção de fluidos e proteínas/peptídeos, como demonstrado na Figura 4, e à interferência desses processos por vários fármacos (Villa et al., 2016; Oki & Kanae, 2006).

A secreção salivar é controlada pelos nervos autónomos dos sistemas parassimpático e simpático. A estimulação parassimpática provoca secreção de água, eletrólitos e proteínas. A estimulação simpática provoca a secreção de proteínas, na sua maioria.

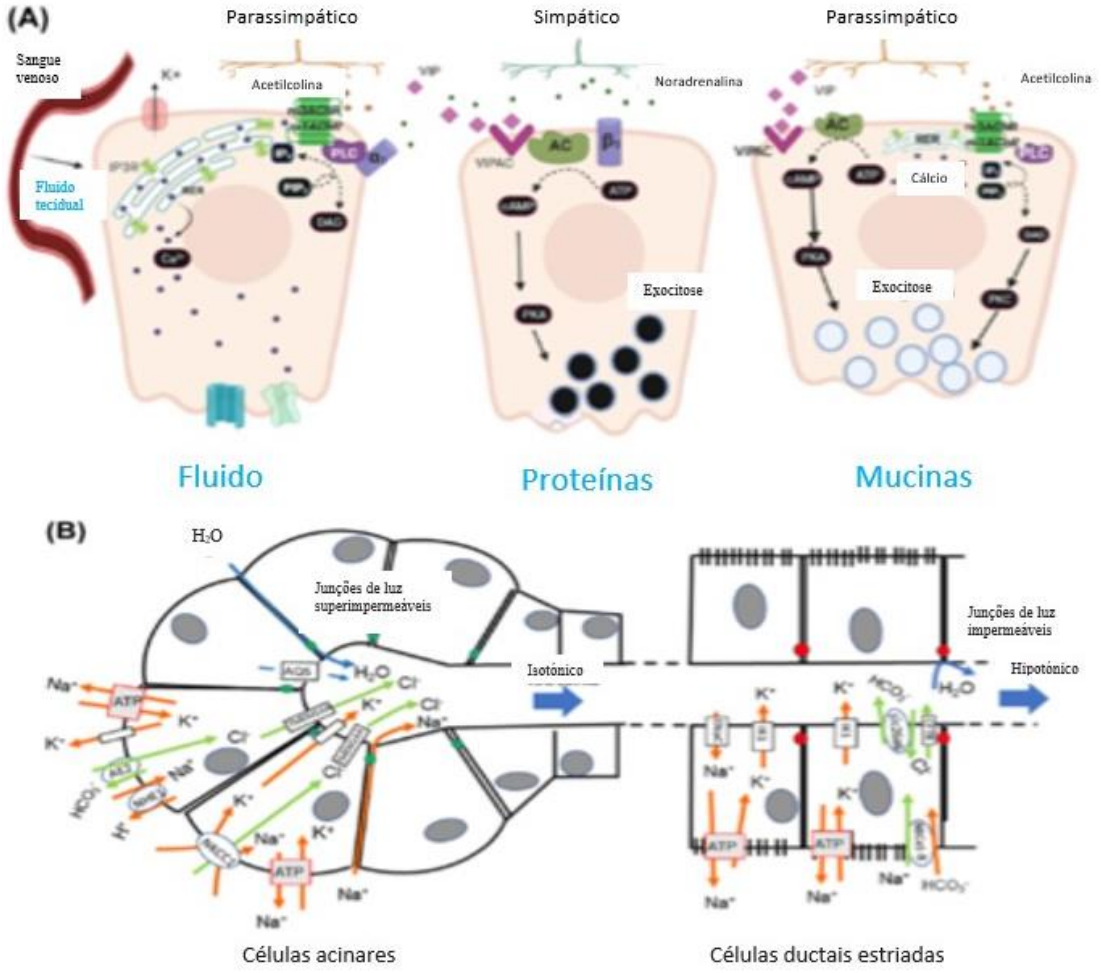

Figura 4 - Secreção de líquidos e proteínas pelas glândulas salivares. (A) Acoplamento de estímulos mediados por nervos à secreção de fluidos, proteínas e mucinas pelas células salivares. A libertação de acetilcolina dos nervos parassimpáticos ativa os recetores muscarínicos, levando à ativação da fosfolipase C (PLC) e à geração de IP_3 (trifosfato de inositol) a partir de PIP_2 (inositol bifosfato), ligação ao recetor IP_3 e libertação de Ca^{2+} do RER (retículo endoplasmático rugoso), aumentando a concentração de cálcio intracelular. A libertação de noradrenalina (NA) dos nervos simpáticos (Sy) pode provocar uma pequena secreção de líquido através dos adrenorecetores α1. A exocitose proteica é causada pela ativação da PKA (proteína quinase A) pelo cAMP intracelular gerado a partir do ATP pelo AC (adenilato ciclase) ativado após ligação do NA aos adrenorecetores β1 ou sinalização nervosa do polipeptídeo vasointestinal (VIP). A exocitose de células acinares mucosas parece ocorrer sem envolvimento nervoso. A libertação nervosa de acetilcolina ativa a exocitose através duma concentração crescente intracelular de Ca^{2+} e PKC (proteína quinase C). (B) Mecanismos celulares de secreção de fluidos. A secreção de NaCl e de água pelas células acinares é seguida pela absorção de NaCl pelas células do ducto estriado e pela secreção de $KHCO_3$ num meio hipotónico. Estão demonstradas as principais proteínas transportadoras membranosas envolvidas. A secreção das células acinares depende de um canal apical de cloreto, sódio basolateral, cotransportador de potássio, canais antiportopotássico, canais de água e movimento paracelular de sódio e água, todos suportados pela ATPase de sódio e potássio. A absorção de sódio pelas células ductais e a secreção de potássio através dos canais ENaC e IK1, respetivamente, são acompanhadas pela secreção de bicarbonato através de uma combinação do canal de cloreto CFTR e do antiporte sic26a6, todos dependentes da ATPase de sódio e potássio. Adaptado de Thorne & Sutcliffe (2017)

Em animais e humanos, as fibras pós-ganglionares simpáticas do gânglio cervical superior alcançam as glândulas salivares maiores e menores, ao longo dos vasos sanguíneos. As fibras parassimpáticas que irrigam as GSM e GSL, chegam através do ramo da corda do tímpano do nervo facial, retransmitindo-se no gânglio submandibular, enquanto as das GP viajam através do nervo glossofaríngeo para retransmitirem no gânglio ótico.

A secreção salivar requer um fluxo sanguíneo abundante nas glândulas, em que a atividade parassimpática faz com que os vasos se dilatem, proporcionando assim à glândula uma fonte de água para a secreção. O nervo simpático transporta fibras separadas para os vasos e elementos secretores. Sendo de referir que as fibras vasoconstritoras não são ativadas durante a secreção. Os nervos autonómicos parassimpáticos e simpáticos atuam sinergicamente nas glândulas salivares no que diz respeito à secreção de fluidos e proteínas (Ekström, Sayardoust & Çevik, 2004).

A secreção de saliva é um processo dependente de energia, que envolve a transferência transepitelial de eletrólitos e água do interstício para o lúmen acinar. A secreção de saliva em resposta à atividade parassimpática e simpática ocorre em duas fases. As células acinares secretam principalmente líquido sob estimulação dos recetores muscarínicos e a1-adrenérgicos, enquanto a secreção de proteínas ocorre principalmente devido à estimulação b1-adrenérgica e à estimulação VIP-érgica. No primeiro, as células acinares secretam fluido e proteínas sob controle autonómico, as células mioepiteliais ativadas pelos nervos parassimpáticos (via recetores muscarínicos) e nervos simpáticos (via recetores a1-adrenérgicos) ao redor dos ácinos e ductos contraem-se para ajudar no transporte da saliva através dos ductos (Garrett & Emmelin, 1979).

A saliva primária produzida pelas células acinares é modificada à medida que passa pelos dutos, resultando na saliva que entra na cavidade oral ser hipotónica e enriquecida em HCO3-, proporcionando-lhe capacidade tampão. A hipotonicidade e a composição eletrolítica final dependem da taxa de fluxo salivar, que é determinada pelos impulsos nervosos gerados pelos nervos parassimpáticos e simpáticos. As células acinares salivares são suplementadas com recetores muscarínicos (M1 e M3), principalmente do último tipo, que se ligam à acetilcolina libertada pelos nervos parassimpáticos e medeiam a secreção de fluido. A noradrenalina libertada pelos nervos simpáticos e a adrenalina circulante pela medula adrenal atuam sobre recetores a1 e b1-adrenérgicos das células acinares; A estimulação a1 leva à secreção de fluidos, enquanto a estimulação b1 causa principalmente secreção de proteínas. A secreção de proteínas das células ductais e o

transporte iónico são estimulados pelos agonistas dos recetores a e b. Quando estimulados, os recetores a1-adrenérgicos envolvem, como os recetores muscarínicos, a via inositol trifosfato/Ca2+, enquanto os recetores b1-adrenérgicos envolvem a via cAMP levando à secreção de proteínas (Heslop & Berridge, 1980; Proctor & Carpenter, 2007; Berridge, Robinson & Aldridge, 2009; Kondo et al., 2015).

Embora a estimulação do recetor a2 possa diminuir a secreção contínua, o efeito inibitório é exercido pré-sinapticamente e/ou a nível central. Os recetores b2 não causam secreção de saliva e a sua presença é escassa, se houver. (Thulin, 1972) O VIP libertado pelos nervos parassimpáticos causa, junto com a acetilcolina, vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo das glândulas. O óxido nítrico está associado à vasodilatação evocada pelo nervo parassimpático. As próprias células acinares parecem enriquecidas em HCO3, proporcionando à saliva capacidade tampão. A hipotonicidade e a composição eletrolítica final dependem da taxa de fluxo salivar, determinada pelos impulsos nervosos gerados pelos nervos parassimpáticos e simpáticos (Looms et al., 2002; Ekström, Sayardoust & Çevik, 2004; Proctor & Carpenter, 2007).

Existem estudos que associam a dopamina, serotonina e histamina à regulação da secreção salivar. No entanto, parece não haver evidência da presença de nervos dopaminérgicos, serotoninérgicos ou histaminérgicos que inervem as glândulas salivares. Os medicamentos podem ter vários tipos de ação no organismo, efeito simpaticomimético ou anticolinérgico (Fávaro, Ferreira & Martins, 2006).

Alguns fármacos 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, como referido na Tabela 7. Na hipersalivação, os fármacos tendem a aumentar os neurotransmissores acetilcolina e noradrenalina. A estimulação do parassimpático aumenta o volume de saliva enquanto a estimulação do simpático afeta principalmente a composição da mesma. (Aps & Martens, 2005) A maioria destes fármacos têm efeitos anticolinérgicos, ou seja, inibem a ligação dos neurotransmissores aos recetores das membranas das glândulas salivares, ou que afetam o transporte de iões nos ácinos podendo alterar a qualidade e a quantidade de fluxo salivar produzido (Turner & Ship, 2007; Ameida et al., 2012).

Sabe-se que os esteróides sexuais, como o estrogénio, a progesterona e a testosterona, como alguns outros hormónios (por exemplo, o do crescimento e o da tiróide), exercem efeitos de longo prazo sobre o tamanho e a função das glândulas salivares. Estudos recentes em animais in vivo mostraram que as hormonas

gastrointestinais gastrina e colecistocinina, bem como a melatonina, também localizada no trato intestinal, estimulam a secreção de proteínas, mas não de fluidos e, além disso, estimulam a síntese de proteínas. Além disso, num estudo recente em amostras de tecido da parótida humana, análises morfométricas e medições in vitro da secreção proteica demonstraram a libertação de proteínas em resposta à estimulação com pentagastrina. Assim, as funções das glândulas salivares, como muitas outras glândulas digestivas, podem ser reguladas não apenas por uma fase cefálica (nervos), mas também por uma fase gástrica (gastrina) e uma fase intestinal (colecistocinina e melatonina). (Ekström, Sayardoust & Çevik, 2004; Villa et al.,2016; Loy et al., 2017)

Tabela 7 - Tipos de fármacos e mecanismos de ação estabelecidos ou propostos na alteração da produção de saliva, adaptado de Arany (2021)

Medicação (código ATC)	Mecanismo de ação
Agentes gastrointestinais (A03)	Bloquear recetores muscarínicos
Antieméticos (A04)	Bloqueia os neurotransmissores dopamina D2, recetores de serotonina tipos 2-4 (5HT2-4), histamina tipo 1 (H1) e acetilcolina (tipos muscarínicos M1-5).
Agentes anti obesidade (A08)	Inibir a captação neuronal de noradrenalina. serotonina. e dopamina no sistema nervoso central
Agentes Cardiovasculares incluindo anti hipertensores e antiarrítmicos (CO2, C04. e C07)	Bloqueia os recetores muscarínicos e α1 e β1 recetores adrenérgicos
Urológicos (G04)	Bloqueia os recetores muscarínicos e α1 recetores adrenérgicos
Relaxantes musculares (M03)	Atuam como agonistas dos recetores α^{2-} adrenérgicos centrais
Analgésicos (N02)	Inibir o arco reflexo salivar no sistema nervoso central, bloqueando a recaptação de noradrenalina
Antiepiléticos (N03)	Atua centralmente induzindo uma diminuição na liberação de neurotransmissores como glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina
Psicolépticos (NO5)	Melhorar o efeito GABA no sistema nervoso central; para baixo grau reflexo secretor salivar: e bloquear muscarínico e α^{1-} e α^{2-} recetores adrenérgicos
Psicanalíticos (N06)	Inibir a acetilcolinesterase: bloquear a recaptação de serotonina, histamina, dopamina e noradrenalina
Agentes para doenças obstrutivas das vias aéreas (R03)	Bloquear os recetores muscarínicos M1 e M3
Anti-histamínicos (R06)	Ação inibitória central nos recetores de histamina tipo 1 e recetores muscarínicos
Oftalmológicos (SO1)	Inibe os inibidores da acetilcolinesterase e bloqueia os recetores α^{2-} adrenérgicos

2.3.2. Terapias

Pacientes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço apresentam maior suscetibilidade para uma deterioração significativa, e muitas vezes abrupta, da sua saúde oral. Resultante destes tratamentos, advêm alterações funcionais e sensoriais profundas, tornando-se muitas vezes permanentes e envolvendo, principalmente, os tecidos moles da cavidade oral.

Muitas destas alterações nos tecidos moles da cavidade oral, após tratamentos com radioterapia, são desafios árduos para os pacientes e requerem estratégias ao longo da vida para aliviar o seu efeito deteriorante nas funções básicas e na qualidade de vida (Sroussi et al., 2017).

A perda rápida da função secretora, em função da dose de radioterapia, parece resultar de numa perda acentuada de células epiteliais acinares salivares. Além da diminuição do volume, as alterações na qualidade da saliva (por exemplo, pH, composição proteica, consistência, afetam a capacidade de tampão e as funções digestivas da saliva, bem como a composição da microbiota oral.

A disfunção crónica das glândulas salivares é atribuída em parte à falha na regeneração dos ácinos funcionais e ao desenvolvimento de fibrose glandular, embora o grau de disfunção aguda seja preditivo de complicações a longo prazo (Jasmer et al., 2020).

Apesar de ser um tecido altamente diferenciado e de proliferação lenta, as glândulas salivares são surpreendentemente sensíveis à radiação, um fenómeno atribuído à apoptose e à rutura da membrana plasmática nas células acinares salivares secretoras (Lôbo & Martins, 2009).

2.3.3. Patologias

2.3.3.1. Mucosite Oral

A mucosite oral é uma resposta aguda ao tratamento, que afeta a maioria dos pacientes que recebem radioterapia para CCP.

Embora a distribuição anatómica desta patologia esteja predominantemente relacionada com a distribuição da dose de radiação, os tecidos orais não queratinizados (mucosa bucal, lateral da língua, palato mole, pavimento da boca) são mais suscetíveis do que os tecidos orais queratinizados (palato duro, gengiva aderida, margens livres da gengiva). Para pacientes com CCP que recebem quimioterapia e radioterapia

concomitantemente, a mucosite oral pode ter uma apresentação mais grave, surgir mais cedo no decorrer do tratamento e ser de maior duração. As terapias direcionadas (por exemplo, inibidores do fator de crescimento) amplificam a mucosite oral, podendo causar dermatite e resultar na sua extensão para zonas fora do campo de radioterapia de altas doses.

A principal característica da mucosite oral é a dor associada ao eritema e lesões ulcerativas. A dor pode levar a um comprometimento funcional significativo que afeta as funções orais, incluindo a nutrição.

2.3.3.2. Candidíase Orofaríngea

A candidíase orofaríngea é comum em pacientes com CCP. A candidíase orofaríngea está associada a dor nas mucosas, disgeusia, podendo as lesões atingir o esófago, e originar disfagia; além dos sintomas orofaríngeos, a ingestão pode ficar comprometida, influenciando o estado nutricional e a capacidade de ingerir fármacos por via oral. Pode ocorrer extensão regional ou disseminação sistêmica em pacientes mielo/imunossuprimidos. A apresentação clínica inclui candidíase pseudomembranosa, eritematosa e queilite angular.

A candidíase apresenta sintomas variáveis: desde a ausência, até sensibilidade e dor que "queimam", sensação de saburra na boca, odinofagia, disgeusia e odor, por fúngica. Em alguns casos, os sintomas podem se sobrepor aos da mucosite e a sua diferenciação pode ser feita pela presença de queilite angular, eritema e pseudomembranas fora das zonas de radiação em altas doses.

2.3.3.3. Distúrbios Neurossensorais

A dor na mucosa que afeta a dieta e a qualidade de vida ocorre durante a terapia ativa do cancro e é uma queixa crónica comum em pacientes. Pode estar relacionada com inflamação, ulceração, atrofia mucosa ou neuropatia mucosa e podendo ser agravada por boca seca e infeções secundárias.

As neuropatias induzidas pela radiação podem ser causadas por neurotoxicidade, isquemia, stress oxidativo e inflamação.

O início dos sintomas neuropáticos é variável, começando durante a terapia ou podendo ter um início mais tardio.

Vários agentes quimioterápicos usados no CCP podem levar à neuropatia, incluindo agentes de platina, taxanos, fluorouracila e agentes direcionados. As

imunoterapias podem estimular processos imunológicos/inflamatórios que levam à dor na mucosa oral e na orofaringe.

A quimioterapia direcionada pode causar ulceração da mucosa (tipo aftosa) e neurotoxicidade, resultando em dor, que pode representar a toxicidade limitante do tratamento.

2.3.3.4. Fibrose Pós-Radiação

Os efeitos tardios da radioterapia do CCP podem envolver diversas estruturas de apresentação diferente nas regiões que foram irradiadas. Em particular, a radiação no pescoço pode causar danos em vasos, nervos e músculos. Além disso, danos nos vasos linfáticos, que drenam líquido da cabeça e do pescoço, podem originar linfedemas (acumulação de linfa que leva a formação de um edema). A radioterapia nos músculos mastigatórios e região da articulação temporomandibular causa alterações inflamatórias que podem levar à fibrose muscular.

Trismo, disfunção temporomandibular e fibrose, que limitam a função dos lábios, da língua e da faringe, podem-se desenvolver sendo considerados efeitos colaterais tardios da radioterapia. O trismo pode causar dificuldade para mastigar, deglutir, falar, na higiene da cavidade oral e acesso para uso de prótese dentária, além de poder ficar comprometido o atendimento médico-dentário.

2.4. Consequências Orais

Os dentes e a cavidade oral encontram-se ambos constantemente banhados por saliva, logo os constituintes e propriedades deste fluido desempenham um papel essencial na ocorrência e progressão da maioria das patologias orais. Vários componentes inorgânicos (água e eletrólitos) e orgânicos (proteínas e peptídeos) podem ter uma ação de proteção.

Isso ocorre por meio de diversas funções, como agregação e eliminação de microrganismos, ação de tamponamento de ácido, manutenção da supersaturação em relação ao mineral dentário, participação na formação da película adquirida e defesa antimicrobiana. Assim são associados entre si, parâmetros salivares, incluindo taxa de fluxo, capacidade tampão e abundância de *streptococcus mutans*, com a ocorrência e evolução de patologias do foro oral (Gao et al., 2016).

2.4.1. Cáries

A cárie dentária é uma doença infeciosa crónica comum, que afeta quase 90% da população mundial, de origem normalmente bacteriana, que ocorre ao nível dos tecidos duros do dente, destruindo total ou parcialmente a sua estrutura. A presença destas bactérias no meio, conjugado com comportamentos de risco, como uma má higiene da cavidade oral ou uma dieta rica em açúcares, leva ao aparecimento e evolução desfavorável desta.

A cárie dentária resulta de uma sequência de acontecimentos: perda de equilíbrio na desmineralização-remineralização dentária; perda de moléculas de mineral; danificação da camada orgânica das estruturas dentárias; resultando em cavitação.

A desmineralização surge como o aparecimento de lesões brancas envolvendo regiões da linha da gengiva, pontas de cúspides e sulcos dos dentes (Sroussi et al., 2017).

A cárie dentária e as suas complicações podem exacerbar e induzir doenças sistémicas, evoluindo de uma infeção na cavidade oral para os restantes órgãos e sistemas do corpo humano. Apesar do crescente conhecimento sobre esta, ainda existe um longo caminho e grande desafio a percorrer na prevenção e no tratamento da cárie dentária (Cheng et al., 2022).

As complicações incluem dor, infeção do osso maxilar e, potencialmente, a necessidade de extração dentária, sendo que em pacientes submetidos a tratamento radioterapêutico, poderá levar a osteorradionecrose (Sroussi et al., 2017).

O fluxo salivar é considerado como um dos parâmetros mais importantes na ocorrência de cáries, uma vez que a atividade cariostática da saliva e a eficácia de praticamente todas as outras funções salivares, como tamponamento e depuração, dependem da taxa de fluxo salivar.

Com um pH oral desregulado, o meio da cavidade oral é rapidamente colonizado por bactérias cariostáticas, iniciando assim a desmineralização da superfície. Simultaneamente, verifica-se uma diminuição nos depósitos de cálcio e fosfato salivares, originando a inexistência de remineralização (Sue et al., 2011).

Numerosos estudos científicos revelaram uma elevada prevalência, incidência e atividade de cárie relacionada com uma taxa de fluxo salivar patologicamente baixa entre pacientes com condições médicas (predominante na SSj), após o uso de uma variedade significativa de fármacos (anti-histamínicos, anti- hipertensos, antidepressivos, etc.) e após radiação terapêutica no CCP (Lenander-Lumikari & Loimaranta, 2000).

A ausência de saliva na cavidade oral leva a um aumento de bactérias orais cariogénicas, ou seja, espécies de estreptococos e lactobacilos. Estas bactérias produzem ácido que desmineraliza a superfície dentária, resultando num risco aumentado de cárie dentária (Deng et al., 2015).

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-Stipetić, 2012).

2.4.2. Periodontite

A periodontite consiste num grupo de doenças inflamatórias/microbianas, normalmente provenientes da evolução da gengivite, não contagiável. Afeta todas as partes do periodonto, estrutura de tecidos que apoiam e envolvem o dente, e causa danos irreversíveis, atingindo diretamente o tecido periodontal, resultando na retração gengival, perda de inserção dentária e destruição do osso alveolar. Possui como principal fator etiológico o biofilme bacteriano acumulado nas diversas superfícies.

Considerada uma patologia silenciosa e de difícil deteção, com referência a poucos ou leves sintomas ao longo de muitos anos, muitas vezes não percebidos ou classificados incorretamente e desvalorizados pelo paciente, levando à necessidade de um diagnóstico mais meticuloso e preciso (Highfield, 2009; Dannewitz, Holtfreter & Eickholz, 2021).

A DS e a perda das funções protetoras e reguladoras da saliva podem predispor à periodontite, provocando alterações no microbioma oral, onde se verifica uma mudança na flora associada à doença periodontal. Baixos fluxos salivares, bruscas alterações do pH e outras variações derivadas da DS estão diretamente associadas a maior severidade e gravidade na periodontite do paciente (Lăzureanu et al., 2021).

Em pacientes com DS associada à radioterapia, foi observada uma perda significativa do nível da inserção periodontal, bem como de recessão gengival (Sroussi et al., 2017).

Estudos demonstraram que o contato entre o tecido gengival e a saliva com um nível de pH neutro ou mais alcalino melhora a cicatrização gengival em pacientes com periodontite, no entanto, perante um nível de pH mais baixo, verifica-se um efeito necrosante superficial. Além disso, a multiplicação de bactérias, como a *Porphyromonas gingivalis*, envolvida na patogénese da doença periodontal, é influenciada pelo nível de pH (Lăzureanu et al., 2021).

2.5. Opções de Tratamento

As estratégias terapêuticas para a DS, independentemente da sua etiologia, até hoje, não demonstraram resultados definitivos ou claramente eficazes.

A diminuição total ou parcial de saliva acarreta graves consequências orais, apresentando inúmeros sinais e sintomas principalmente nas mucosas, lábios, língua, glândulas salivares e dentes.

Apesar das diferentes origens etiológicas, as propostas de tratamento disponíveis não diferem de uma situação para outra, exceto em situações induzidas por fármacos, onde a estratégia farmacológica passa por suspender o fármaco que se encontra na origem da disfunção ou substituí-lo por outro com menor impacto nos efeitos secundários.

Até ao momento não existe um tratamento claro e eficaz para todas as situações, com resultados diferenciadores e evidência científica insuficiente em alguns destes.

A maioria dos tratamentos testados e utilizados em pacientes melhora temporariamente os sintomas e o fluxo, mas sem controle a médio ou longo prazo, tornando o uso destas estratégias terapêuticas difícil e imprevisível de quantificar.

Quando a DS e as suas consequências são decorrentes da irradiação do parênquima, a pilocarpina é o parassimpaticomimético mais utilizado e com melhores resultados, obrigando à existência de alguma função residual do parênquima, para que se verifique sucesso terapêutico.

Foram estudadas várias variáveis como o uso de diferentes doses, diferentes tempos de uso (durante ou após a radioterapia) e diferentes meios de dispensação (engolir, dissolver ou bochechar o fármaco). O tratamento localizado com pilocarpina através da dissolução de comprimidos ou bochechos a 0,1% parece apresentar mais eficácia do que a administração sistémica.

Ensaios com outros fármacos, como betanecol e cevimelina, também revelaram sucesso na melhoria dos níveis de fluxo salivar e dos sintomas.

Esse facto deve-se ao efeito dos parassimpaticomiméticos nas glândulas salivares minor, e não no parênquima das glândulas salivares major, causando maior lubrificação da mucosa oral sem resultar num aumento real do fluxo salivar.

Uma nova abordagem terapêutica avaliou a capacidade da fisostigmina (um alcalóide inibidor da acetilcolinesterase, derivado de plantas) como fármaco em pacientes com DS de causa desconhecida, ou que foram alvo de radioterapia e que não foram rotulados a priori. Nestes casos, observou-se uma clara melhoria dos sintomas e do

volume salivar secretado nas 2-3 horas seguintes à aplicação de uma solução de fisostigmina.

Estes substitutos salivares, como o ácido cítrico, são frequentemente utilizados quando a hipossalivação é originada pela destruição irreversível do parênquima ou quando os fármacos sialagogos não podem ser administrados nesses casos devido aos seus efeitos adversos. Lubrificantes e substitutos salivares funcionam apenas como um tratamento paliativo útil quando administrados continuamente.

Os dispositivos intraorais para armazenamento de saliva artificial também têm revelado uma tendência nos estudos atuais, no entanto, estes dispositivos geram transtorno e desconforto aos pacientes e podem até alterar a flora oral favorecendo o crescimento de bactérias cariogénicas.

Por outro lado, o uso de colutórios orais com triclosan na sua fórmula teve o efeito oposto, diminuindo a prevalência desses microrganismos.

A semelhança dos sintomas orais apresentados por pacientes com deficiência de ferro e em pacientes com DS, e o conhecido papel do ferro no metabolismo celular podem tornar a administração desta substância como uma opção terapêutica para melhorar esta patologia.

A suplementação oral com ómega-3 e vitamina E, em pacientes com SSj, poderá ser benéfica na melhoria das taxas de secreção salivar.

O uso de agentes estimulantes alternativos é uma boa opção terapêutica para o tratamento desta patologia, pois, na maioria dos casos, não apresentam efeitos colaterais ou os apresentados são limitados.

De entre estas alternativas, a eletroestimulação oral e a acupuntura têm se mostrado tratamentos eficazes para melhorar alguns sintomas que afetam pacientes com DS (Gil-Montoya et al., 2016).

CONCLUSÃO

A DS é uma patologia considerada, presentemente, como sendo comum e recorrente, afetando a qualidade e o estilo de vida de inúmeros indivíduos, principalmente em idades mais avançadas, polimedicados, submetidos a terapias como a radioterapia ou a Quimioterapia e com outras patologias associadas.

As alterações verificadas na normal estrutura da saliva, irão apresentar repercussões, quer seja a nível da sua composição, quantidade ou qualidade, podendo ser originadas por fatores externos ou internos ao organismo.

Tendo como premissa que a cavidade oral é a porta do organismo humano com o meio exterior, a saliva desempenha um papel fundamental na manutenção e proteção deste, apesar da sua função ocorrer apenas a nível oral.

Consoante a sua etiologia, a DS, difere em vários aspetos, como por exemplo: a zona abrangida por lesão, se existente; a(s) alteração(ões) verificada(s) na saliva, a nível fisiológico e também molecular; as consequências "pós" disfunção; o mecanismo de tratamento, entre outros.

Relativamente ao tratamento desta patologia, nos dias de hoje apenas existem opções terapêuticas paliativas, que aliviam os sintomas e solucionam o fluxo salivar, hipo ou hiper estimulado, num curto espaço de tempo, fazendo deste tratamento apenas provisório e de curta duração.

BIBLIOGRAFIA

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

Armstrong, M. A., & Turturro, M. A. (2013). Salivary gland emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*, *31*(2), 481–499. https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.01.004

American Diabetes Association (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, *36 Suppl 1*(Suppl 1), S67–S74. https://doi.org/10.2337/dc13-S067

Aps, J. K., & Martens, L. C. (2005). Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic science international*, *150*(2-3), 119–131. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.10.026

Ameida, P. D. V. de, Johann, A. C. B. R., Alanis, L. R. de A., Lima, A. A. S. de, & Grégio, A. M. T. (2012). Antidepressants: Side effects in the mouth. In *Antidepressants - New Perspectives*. https://doi.org/10.5772/37693

Benn, Angela & Thomson, William. (2014). Saliva: an overview. The New Zealand dental journal. 110. 92-6.

Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current opinion in pharmacology*, *9*(1), 65–73. https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014

Carmo, R. L. (2023, 30 de outubro). *Glândulas salivares*. Kenhub. https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/glandulas-salivares

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

Chaudhury, H., Campo, M., Michael, Y., & Mahmood, A. (2016). Neighbourhood environment and physical activity in older adults. *Social science & medicine (1982)*, *149*, 104–113. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.12.011

Cheng, L., Zhang, L., Yue, L., Ling, J., Fan, M., Yang, D., Huang, Z., Niu, Y., Liu, J., Zhao, J., Li, Y., Guo, B., Chen, Z., & Zhou, X. (2022). Expert consensus on dental caries management. *International journal of oral science*, *14*(1), 17. https://doi.org/10.1038/s41368-022-00167-3

Dannewitz, B., Holtfreter, B., & Eickholz, P. (2021). Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit [Periodontitis-therapy of a widespread disease]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *64*(8), 931–940. https://doi.org/10.1007/s00103-021-03373-2

Deng, J., Jackson, L., Epstein, J. B., Migliorati, C. A., & Murphy, B. A. (2015). Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral oncology*, *51*(9), 824–831. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.06.009

Ekström, J., Sayardoust, S., & Çevik, H. (2004). Nitric oxide-dependent mitotic activity in salivary glands of the rat upon sympathetic stimulation. *Archives of Oral Biology*, *49*(11), 889-894. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.04.007

Fávaro, R. A. A., Ferreira, T. N. R., & Martins, W. D. (2006). Xerostomia: Etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão. *Archives of Oral Research*, *2*(4). https://doi.org/10.7213/aor.v2i4.23003

Felberg, S., & Dantas, P. E. (2006). Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren [Sjögren's syndrome: diagnosis and treatment]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, *69*(6), 959–963. https://doi.org/10.1590/s0004-27492006000600032

Gao, X., Jiang, S., Koh, D., & Hsu, C. Y. (2016). Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontology 2000*, *70*(1), 128–141. https://doi.org/10.1111/prd.12100

Gardner, D., & Shoback, D. (2011). Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In *Greenspan's basic & clinical endocrinology* (7th ed., Cap. 17). McGraw-Hill Medical.

Garrett, J. R., & Emmelin, N. (1979). Activities of salivary myoepithelial cells: a review. *Medical biology*, *57*(1), 1–28.

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

Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2003). Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *134*(1), 61–119. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0018

Heslop, J. P., & Berridge, M. J. (1980). Changes in cyclic AMP and cyclic GMP concentrations during the action of 5-hydroxytryptamine on an insect salivary gland. *The Biochemical journal*, *192*(1), 247–255. https://doi.org/10.1042/bj1920247

Highfield J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian dental journal*, *54 Suppl 1*, S11–S26. https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x

Holmberg, K. V., & Hoffman, M. P. (2014). Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monographs in oral science*, *24*, 1–13. https://doi.org/10.1159/000358776

Hu, H., Real, E., Takamiya, K., Kang, M. G., Ledoux, J., Huganir, R. L., & Malinow, R. (2007). Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell*, *131*(1), 160–173. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.017

Jasmer, K. J., Gilman, K. E., Muñoz Forti, K., Weisman, G. A., & Limesand, K. H. (2020). Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction: Mechanisms, Therapeutics and Future Directions. Journal of clinical medicine, 9(12), 4095. https://doi.org/10.3390/jcm9124095

Jensen, S. B., Vissink, A., Limesand, K. H., & Reyland, M. E. (2019). Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 2019(53), lgz016. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016

Judd, E., & Calhoun, D. A. (2014). Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *Journal of human hypertension*, *28*(8), 463–468. https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140

Kawamoto, M., Yamada, S. I., Gibo, T., Kajihara, R., Nagashio, S., Tanaka, H., Yajima, J., Takizawa, A., Kondo, E., Sakai, H., Kaneko, T., Uehara, T., & Kurita, H. (2021). Relationship between dry mouth and hypertension. *Clinical oral investigations*, *25*(9), 5217–5225. https://doi.org/10.1007/s00784-021-03829-4

Kondo, Y., Nakamoto, T., Jaramillo, Y., Choi, S., Catalan, M. A., & Melvin, J. E. (2015). Functional differences in the acinar cells of the murine major salivary glands. *Journal of dental research*, *94*(5), 715–721. https://doi.org/10.1177/0022034515570943

Lăzureanu, P. C., Popescu, F., Tudor, A., Stef, L., Negru, A. G., & Mihăilă, R. (2021). Saliva pH and Flow Rate in Patients with Periodontal Disease and Associated Cardiovascular Disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *27*, e931362. https://doi.org/10.12659/MSM.931362

Lenander-Lumikari, M., & Loimaranta, V. (2000). Saliva and dental caries. *Advances in dental research*, *14*, 40–47. https://doi.org/10.1177/08959374000140010601

Lima, Vilma & Melo, Iracema & Araújo, Vilana & Filho, Jairo. (2016). Fisiologia das Secreções Salivares e Gastrintestinais. 10.5151/9788580391893-19.

Lôbo, A. L. G., & Martins, G. B. (2009). Consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço: Uma revisão da literatura. *Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária*, *50*(2), 85-91. https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70026-3

Looms, D., Tritsaris, K., Pedersen, A. M., Nauntofte, B., & Dissing, S. (2002). Nitric oxide signalling in salivary glands. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *31*(10), 569-584. https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.00047.x

Loy, J. H., Merry, S. N., Hetrick, S. E., & Stasiak, K. (2017). Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *The Cochrane database of systematic reviews*, *8*(8), CD008559. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008559.pub3

Mandel I. D. (1990). The diagnostic uses of saliva. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *19*(3), 119–125. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1990.tb00809.x

Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., & López-López, J. (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *22*(5), e 586–e594. https://doi.org/10.4317/medoral.21655

Mariette, X., & Criswell, L. A. (2018). Primary Sjögren's Syndrome. *The New England journal of medicine*, *378*(10), 931–939. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514

Moore, P. A., Guggenheimer, J., Etzel, K. R., Weyant, R. J., & Orchard, T. (2001). Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral surgery, oral*

medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, *92*(3), 281–291. https://doi.org/10.1067/moe.2001.117815

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

Navazesh, M., Kumar, S. K., & University of Southern California School of Dentistry (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *139 Suppl*, 35S–40S. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353

Nederfors T. (2000). Xerostomia and hyposalivation. *Advances in dental research*, *14*, 48–56. https://doi.org/10.1177/08959374000140010701

Oki, T., & Kanae, S. (2006). Global hydrological cycles and world water resources. *Science (New York, N.Y.)*, *313*(5790), 1068–1072. https://doi.org/10.1126/science.1128845

Ordem dos Médicos Dentistas. (n.d.). *Cárie e dentisteria*. Ordem dos Médicos Dentistas. https://www.omd.pt/publico/carie-dentisteria/

Osailan, S., Pramanik, R., Shirodaria, S., Challacombe, S. J., & Proctor, G. B. (2011). Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral diseases*, *17*(1), 109–114. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01715.x

Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. Journal of oral rehabilitation, 45(9), 730–746. https://doi.org/10.1111/joor.12664

Proctor, G. B., & Shaalan, A. M. (2021). Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *Journal of dental research*, *100*(11), 1201–1209 https://doi.org/10.1177/00220345211004842

Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, *133*(1), 3–18. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.10.006

Ship J. A. (2003). Diabetes and oral health: an overview. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *134 Spec No*, 4S–10S. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0367

Silva, I.J.O.; Almeida, A.R.P.; Falcão, N.C.; Junior, A.C.F.; Bento, P.M.; Queiroz, J.R.C. Hipossalivação: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revista Bahiana de Odontologia, v. 7, n. 2, p. 1–7, 2016.

Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heaivilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer medicine*, *6*(12), 2918–2931. https://doi.org/10.1002/cam4.1221

Sue, N., Marek, C. L., Ching, V., & Grushka, M. (2011). Caries prevention for patients with dry mouth. *Journal (Canadian Dental Association)*, *77*, b85.

Thorne, I., & Sutcliffe, N. (2017). Sjögren's syndrome. *British journal of hospital medicine (London, England: 2005)*, *78*(8), 438–442. https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.8.438

Thulin, A. (1972). On the β-adrenergic receptors in salivary glands of rat and dogs. *Experientia, 28*(4), 420-421. https://doi.org/10.1007/BF02008314

Turner, M. D., & Ship, J. A. (2007). Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *138 Suppl*, 15S–20S. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0358

Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D. J., Lynge Pedersen, A. M., Vissink, A., Aliko, A., Sia, Y. W., Joshi, R. K., McGowan, R., Jensen, S. B., Kerr, A. R., Ekström, J., & Proctor, G. (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral diseases*, *22*(5), 365–382. https://doi.org/10.1111/odi.12402

Wolff, A., Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M., Proctor, G., Narayana, N., Villa, A., Sia, Y. W., Aliko, A., McGowan, R., Kerr, A. R., Jensen, S. B., Vissink, A., & Dawes, C. (2017). A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Drugs in R&D, 17(1), 1–28. https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9