



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MECANISMOS DA XEROSTOMIA NO IDOSO

Trabalho submetido por
Amanda Martines Sampaio
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MECANISMOS DA XEROSTOMIA NO IDOSO

Trabalho submetido por
Amanda Martines Sampaio
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
**Professora Doutora Maria Fernanda de
Mesquita**

Setembro de 2019

Dedicatória

Aos meus filhos amados Isabelle e Rafael, dedico este trabalho como incentivo nas suas vidas futuras.

Agradecimentos

A Deus, pela vida e oportunidade concedidas para minha evolução.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Fernanda de Mesquita, pelos ensinamentos e pela orientação segura e precisa com que me conduziu no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus filhos queridos, pela paciência que tiveram durante a elaboração deste trabalho.

Ao meu esposo Denis, pelo carinho, estímulo, e principalmente pela compreensão nos momentos em que estive ausente.

Aos meus pais Ana Maria e José Carlos responsáveis por minha formação moral e profissional.

Aos meus sogros Mary e José Carlos, que sempre me ajudaram e me apoiaram no caminho profissional.

Aos meus amigos, em especial Giselle Menezes e Vera Rodrigues, pela amizade sincera, carinho, ajuda e incentivo na realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca e sua prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos principalmente entre os idosos, os quais compreendem uma parcela crescente da população em resposta ao aumento da expectativa de vida.

Desenvolvimento: Esta revisão descreve as principais causas, mecanismos e consequências da xerostomia no idoso. A xerostomia possui maior incidência em indivíduos idosos e principalmente mulheres. Os mecanismos subjacentes à xerostomia relacionada às doenças sistêmicas são: autoimunidade, infiltração de células imunocompetentes, infecção viral e bacteriana, formação de granuloma, fibrose, deposição de substâncias proteicas, e efeitos colaterais de medicamentos.

Quando a xerostomia é resultado da diminuição do fluxo salivar, pode provocar sérias consequências na cavidade oral como a redução da capacidade tampão da saliva, o que pode elevar o risco em desenvolver cáries, doença periodontal e candidíase. Os principais sinais de xerostomia incluem a sensação de boca seca, problemas de ingestão de alimentos e secura da mucosa oral, os quais podem influenciar negativamente na qualidade de vida dos idosos.

Conclusão: A xerostomia no idoso não é consequência do envelhecimento, mesmo havendo uma diminuição das células acinares e alteração na função das glândulas salivares. É resultado de doenças sistêmicas, principalmente a Síndrome de Sjögren, terapia medicamentosa, radioterapia de cabeça e pescoço, fatores psicogênicos e fatores locais decorrentes da idade. A redução do fluxo salivar está relacionada com a sensação de boca e seca, e pode acarretar várias complicações orais e prejudicar drasticamente a qualidade de vida, podendo levar à depressão.

Palavra-chave: *Xerostomia, Boca seca, Envelhecimento*

Abstract

Introduction: Xerostomia is the subjective sensation of dry mouth and its prevalence has increased over the years mainly among the elderly, who comprise a growing portion of the population in response to increased life expectancy.

Development: This review describes the main causes, mechanisms and consequences of xerostomia in the elderly. Xerostomia has a higher incidence in elderly individuals and especially women. The mechanisms underlying systemic disease-related xerostomia are: autoimmunity, immunocompetent cell infiltration, viral and bacterial infection, granuloma formation, fibrosis, protein substance deposition, and drug side effects.

When xerostomia is the result of decreased salivary flow, it can cause serious consequences in the oral cavity such as reduced saliva buffering, which may increase the risk of developing caries, periodontal disease and candidiasis. The main signs of xerostomia include dry mouth sensation, food intake problems and dryness of the oral mucosa, which can negatively influence the quality of life of the elderly.

Conclusion: Xerostomia in the elderly is not a consequence of aging, even though there is a decrease in acinar cells and a change in salivary gland function. It is the result of systemic diseases, especially Sjögren's Syndrome, drug therapy, head and neck radiotherapy, psychogenic factors, and local age-related factors. The reduction in salivary flow is related to the sensation of dry mouth and can lead to several oral complications and drastically impair quality of life and may lead to depression.

Keywords: *Xerostomia, Dry mouth, Aging*

Índice

Índice de tabelas	7
Lista de Siglas	9
I. Introdução	11
II. Desenvolvimento	17
1.Fisiologia da Saliva	17
2.Causas Primárias	20
2.1.Distúrbios e Doenças da Glândula Salivar	22
2.2.Doenças Autoimunes	22
2.3.Infeções	25
2.4.Doenças Granulomatosas	28
2.5.Doenças Endócrinas	28
2.6.Doenças e Distúrbios Neurológicos	29
2.7.Doenças e Condições Psicogênicas	30
2.8.Outras Doenças	30
3.Causas Secundárias	31
3.1.Causas Iatrogênicas	32
3.2. Causas Gerais	36
4.Consequências da Xerostomia	39
III. Conclusão	41
IV. Bibliografia	43

Índice de tabelas

Tabela 1 - Prevalência de xerostomia e hipossalivação	12
Tabela 2 - Etiologia primária da xerostomia e SGH	21
Tabela 3 - Etiologia secundária da xerostomia e SGH.....	32
Tabela 4 - Medicamentos que causam xerostomia.....	33

Lista de Siglas

AMA – Anticorpos Anti Mitocondriais

ANA – Anticorpos Antinucleares

AR – Arite Reumatóide

ART – Terapia Anti retroviral

CBP – Cirrose Biliar Hepática

CMV – Citomegalovírus

DECH – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

DM – Diabetes Mellitus

DP – Doença de Parkinson

DRT – Doença Renal Terminal

DT – Doença da Tireoide

EBV - Vírus Epstein-Barr

F – Feminino

FR – Fator Reumático

HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Ativa

HCV – Vírus da Hepatite C

HD - Hemodiálise

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HIV-SGD – Doença da Glândula Salivar do HIV

HTLV-1 - Vírus Linfotrópico T Humano Tipo 1

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

M – Masculino

N/A – Não Aplicável

PTH – Hormona da Paratireoide

SGH - Hipofunção da Glândula Salivar

SL – Sublingual

SM – Submandibular

SS - Síndrome de Sjögren

XI – “Xerostomia Inventory”

I. Introdução

O interesse pela população idosa aumentou consideravelmente nos últimos anos, grande parte em resposta ao aumento da expectativa de vida e uma queda na taxa de natalidade; ou seja, as pessoas estão a viver mais e as mulheres têm menos filhos e tendem a tê-los mais tarde. Como resultado, os países industrializados estão a passar por mudanças na sua estrutura populacional, de tal forma que os idosos compreendem uma parcela crescente da população (Murray Thomson, 2014). A associação entre a idade e a presença de xerostomia tem sido muito estudada, acredita-se que essa condição seja bastante comum, e isso pode explicar o grande número de estudos voltados para a população idosa (Thomson, Chalmers, Spencer, & Williams, 1999).

Grande parte da variabilidade na literatura em relação à xerostomia pode ser atribuída a diferentes definições de xerostomia e também diferentes protocolos para sua medição (Hopcraft & Tan, 2010). Há autores que conceituam a xerostomia como resultado direto da redução do fluxo salivar (Porter, Scully, & Hegarty, 2004). A literatura recente sobre a boca seca, muitas vezes não fazia distinção entre xerostomia e hipofunção da glândula salivar (SGH), portanto xerostomia foi frequentemente relatada como uma redução no fluxo salivar e não como uma sensação subjetiva de boca seca. A xerostomia como condição subjetiva só pode ser avaliada por questionário direto aos doentes (Hopcraft & Tan, 2010).

Atualmente, o termo "boca seca" tem sido usado para descrever duas condições que podem ou não estar relacionadas: (a) xerostomia, que é a sensação subjetiva de boca seca de um indivíduo; (b) hipofunção da glândula salivar (SGH), que é definida como um fluxo salivar não estimulado ou estimulado cronicamente reduzido (Thomson, Chalmers, Spencer, & Ketabi, 2008). Närhi (1994) considera que boca seca não está necessariamente relacionada à diminuição da taxa de fluxo salivar, uma vez que sensações subjetivas de secura oral também foram encontradas em pessoas com taxas de fluxo normais. Por essa razão, é tão problemático definir uma amostra para estudar a prevalência da xerostomia (Närhi, 1994; Thomson, 2005).

Foi realizada uma pesquisa na literatura a fim de estimar a prevalência da

xerostomia. A Tabela 1 apresenta as principais características dos estudos incluídos, e sua descrição será realizada a seguir.

Tabela 1 - Prevalência de xerostomia e hipossalivação

Autores e Ano	País	População	Idade	Xerostomia Prevalência %	Hipossalivação Prevalência %	Medicação	Metodologia Utilizada
Orellana et al. (2006)	Escandinávia	Revisão de literatura	50+	20-46 F 13-26 M	N/A	N/A	questionário
Agostini et al. (2018)	Global	Revisão de literatura	N/A	22	22	N/A	questionário e sialometria
Bergdahl M (2000)	Suécia	1427	20-69	22	7,7	psicotrópicos; antiasmáticos; anti-hipertensivos; diuréticos; analgésicos	questionário e sialometria
Närhi (1994)	Finlândia	368	75-85	46	N/A	drogas respiratórias; cardiovasculares; diuréticos; analgésicos	questionário
Benn et al. (2015)	Nova Zelândia	2209	18+	13,1	N/A	N/A	questionário
Thomson et al. (1999)	Austrália	700	65-100	20,5	22,1	N/A	questionário e sialometria

Estudos na Escandinávia foram efetuados com o objetivo de determinar a prevalência de xerostomia em amostras de base populacional. Nesta revisão sistemática foram incluídas apenas publicações compreendendo um diagnóstico subjetivo da alteração e obtidos por meio de questionário, onde a maioria da população observada possuía cinquenta anos ou mais e, excluíram-se os estudos sobre os indivíduos que usavam medicamento de forma crônica ou com condições médicas diagnosticadas. Os estudos apresentaram uma prevalência da xerostomia de 09% a 46%, visto que 20% a 46% para mulheres e 13% a 26% para homens e, demonstraram também um aumento na

prevalência da percepção subjetiva de boca seca à medida que as pessoas envelhecem (Orellana, Lagravère, Boychuk, Major, & Flores-Mir, 2006).

Numa outra revisão sistemática da literatura realizada nos mesmos critérios de exclusão do estudo anterior, até fevereiro de 2018, demonstrou que a prevalência global estimada de boca seca (xerostomia ou hipossalivação) foi de 22%, sendo que a maior prevalência foi notada em estudos realizados apenas com idosos. Considerando a faixa etária, os maiores valores de prevalência foram 27,2% para xerostomia em estudos realizados apenas com idosos; e 26,0% para hipossalivação em estudos que consideram apenas pessoas adultas. Portanto, um pouco mais de uma em cada quatro pessoas sofre de xerostomia, com taxas mais elevadas observadas entre pessoas mais idosas (Agostini et al., 2018).

O estudo transversal efetuado no norte da Suécia, com 1427 indivíduos entre 20 e 69 anos de idade, teve como objetivo analisar a associação do fluxo salivar com a idade, sexo e várias queixas orais, como secura oral subjetiva. O resultado indicou que 22% dos participantes geralmente notavam a boca seca, e em maior número entre as mulheres. A xerostomia foi consideravelmente relacionada a fatores psicológicos. A taxa de fluxo salivar não estimulada e estimulada foi menor entre os indivíduos que relataram a boca seca e significativamente maior nos homens do que nas mulheres. O fluxo salivar não estimulado inferior a 0,1 ml/min foi encontrado em 7,7% dos participantes, e novamente com maior prevalência no sexo feminino. O estudo mostrou que a taxa de fluxo salivar não diminui com a idade nos homens e é apenas ligeiramente reduzida em mulheres após a menopausa. Em 40% dos indivíduos houve associação a uma doença diagnosticada ou estavam sob a administração de medicação regular como psicotrópicos, anti-asmáticos, anti-hipertensivos, analgésicos e diuréticos, os quais podem afetar substancialmente o fluxo salivar e a sensação subjetiva de boca seca (Bergdahl & Bergdahl, 2000; Bergdahl M, 2000).

Närhi (1994) desenvolveu um estudo com o objetivo de analisar a prevalência de queixas subjetivas relacionadas à boca seca e sua associação com o uso de medicação sistêmica numa amostra de 368 idosos residentes em Helsinki, Finlândia. A pesquisa foi realizada através de questionário com perguntas sobre vários sintomas relacionados com

a boca seca, assim como informações sobre a medicação diária dos participantes. A xerostomia foi relatada em 46% da amostra, e mais frequente entre as mulheres. Além disso, verificou-se uma relação positiva entre boca seca e uso de medicamentos cardiovasculares, diuréticos, analgésicos e drogas respiratórias.

Benn, Broadbent, & Thomson (2015) fizeram uma investigação com uma amostra nacionalmente representativa de 2209 adultos neozelandeses com o propósito de averiguar a prevalência e associações da xerostomia. As informações foram colhidas através de entrevistas presenciais, exames clínicos e formulário sobre o impacto na saúde. A estimativa geral da prevalência de xerostomia foi de 13,1%, mais comum no sexo feminino e na faixa etária entre 25 e 34 anos ou mais de 75 anos, visto que os participantes possuíam idade a partir de 18 anos.

Thomson et al. (1999), estudaram a prevalência e a concomitância dos sintomas de xerostomia e hipossalivação numa população de 700 idosos do sul da Austrália. Os participantes do estudo que referiram sentir a boca seca, sempre ou frequentemente, foram categorizados como xerostômicos, o que representou 20,5% da amostra. O fluxo salivar não estimulado foi avaliado, e 22,1% dos indivíduos tiveram fluxo salivar menor que 0,1ml/min e foram classificados como portadores de SGH. Somente 5,7% da população estudada apresentou hipossalivação e xerostomia simultaneamente, portanto o fluxo salivar reduzido pode não ser o fator determinante na xerostomia entre os indivíduos idosos. A prevalência foi maior no sexo feminino, o que também foi visto nos estudos anteriores.

Os dados epidemiológicos são sugestivos que diversas doenças, condições médicas e medicações podem afetar a função das glândulas salivares e/ou levar à uma sensação de boca seca. As doenças crônicas como a Diabetes, doenças autoimunes, especialmente a Síndrome de Sjögren e polimedicação, são identificadas como relevantes associações à boca seca. Uma observação interessante foi a associação entre o número de medicamentos utilizados e a prevalência da xerostomia, a qual é usualmente maior em indivíduos que tomam mais de um medicamento. Existem fármacos que durante o seu mecanismo de ação podem reduzir o volume de saliva secretado, ou alterar o limiar da pessoa para a percepção de boca seca (Orellana et al., 2006; Thomson, 2005).

A xerostomia pode prejudicar a qualidade de vida relacionada à saúde oral e podem causar problemas como halitose, dor, ardor, mastigação e deglutição prejudicadas, dificuldade na retenção de próteses, alteração de paladar e ainda aumenta o risco de cáries devido à ausência da ação de limpeza e capacidade tampão da saliva. Além das manifestações orais, podem ainda haver consequências gerais, envolvendo a perda de apetite e desnutrição, comunicação interpessoal e interações sociais prejudicadas, e possivelmente até mesmo depressão influenciando negativamente o cotidiano (Benn et al., 2015; Ichikawa et al., 2011).

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever as principais causas e mecanismos da xerostomia no idoso, com destaque para as doenças sistêmicas mais significantes, terapia medicamentosa e radioterapia de cabeça e pescoço; assim como as consequências e implicações na qualidade de vida. Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa eletrônica em fontes de informações selecionadas das bases de dados, Biblioteca do conhecimento online (B-on), Cochrane e Pubmed. A pesquisa foi realizada em inglês usando as palavras-chave: “Xerostomia”, “Dry mouth”, “Xerostomia + Older Adults”, “Xerostomia + Aging”, “Salivary Gland Hypofunction”. A seleção dos artigos foi feita com base no título, no resumo e na data da sua realização, considerando os artigos posteriores a 2010.

II. Desenvolvimento

A primeira parte deste desenvolvimento é uma revisão sobre a fisiologia da saliva, e uma breve visão de como diagnosticar a disfunção da glândula salivar e a xerostomia. A segunda parte relata como várias doenças, terapia medicamentosa, radioterapia de cabeça e pescoço e outras causas secundárias como o envelhecimento, podem afetar a estrutura e a função das glândulas salivares levando à xerostomia. As consequências na cavidade oral e qualidade de vida também serão descritas, e por fim, as conclusões finais.

1. Fisiologia da Saliva

A saliva é um filtrado do plasma sanguíneo, tendo em sua composição diversos eletrólitos e proteínas plasmáticas. A saliva total é uma mistura complexa de fluidos das glândulas salivares e do fluido crevicular gengival, que contém bactérias orais e restos alimentares (Humphrey SP & Williamson RT, 2001). A saliva exerce um papel fundamental na saúde oral. Tem como função a proteção contra os ácidos, ajuda a prevenir erosões e ulcerações na mucosa gengival, auxilia na remineralização dentária através dos iões envolvidos, possui capacidade tampão por meio do sistema de manutenção do pH e ainda possui anticorpos, o que auxilia no controle da flora oral (Wiener et al., 2010). Além disso, ainda tem como função a limpeza da cavidade oral, solubilização de substâncias alimentares, formação do bolo alimentar, facilitação da mastigação e deglutição, eliminação de alimentos e bactérias, diluição de detritos e lubrificação da mucosa, bem como facilitação da fala. (A. M. Pedersen, Bardow, Jensen, & Nauntofte, 2002).

É produzida por três pares de glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas glândulas salivares minor (palatinas, linguais e labiais). A saliva da parótida entra na cavidade oral através dos ductos de Stenon, que estão localizados na mucosa jugal próximo aos segundos molares superiores; enquanto a saliva secretada pelas glândulas submandibulares e sublinguais entram na cavidade oral pelos ductos de Wharton, localizados no soalho da boca. As glândulas minor encontram-se espalhadas pela mucosa oral, palato mole e superfícies internas dos lábios (Navazesh, 1993).

As células encontradas nas glândulas salivares são: células acinares, células do sistema ductal e células mioepiteliais. As células acinares, nas quais a saliva é secretada inicialmente, determinam o tipo de secreção produzida pelas diferentes glândulas. A secreção pode ser classificada como serosa, produzida principalmente pela glândula parótida; mucosa, produzida pelas glândulas minor; ou mista, proveniente das glândulas sublingual e submandibular. (Humphrey SP & Williamson RT, 2001; A. M. L. Pedersen, Sørensen, Proctor, Carpenter, & Ekström, 2018).

A secreção das glândulas salivares está principalmente sob controle do sistema nervoso autónomo, embora várias hormonas também possam modular a composição salivar. A secreção salivar parece ser dependente de várias influências modulatórias que atuam via AMP cíclico ou dependente de cálcio (Scully CBE, 2003). O controle nervoso da secreção salivar difere de glândula para glândula. As glândulas sublinguais e minor são maioritariamente determinadas por estimulação parassimpática, enquanto as outras glândulas têm as suas secreções determinadas em maior medida por inervação simpática. A libertação de neurotransmissores por estímulo dos nervos simpático e parassimpático e sua interação com os recetores regulam muitas funções fundamentais na secreção glandular. Além dos principais neurotransmissores noradrenalina (simpático) e acetilcolina (parassimpático), há uma série de neuropéptidos, incluindo a substância P e o péptido intestinal vasoativo (VIP). Estes neurotransmissores atuam sobre os seus respetivos recetores adrenérgicos, muscarínicos e peptidérgicos nas células glandulares salivares e ativam o processo de formação da saliva (Proctor, 2006; Proctor & Carpenter, 2007)

A saliva é constituída por dois componentes que são secretados por mecanismos independentes. Primeiro, um componente fluido que inclui iões, produzido principalmente por estimulação parassimpática e, em segundo lugar, um componente proteico libertado principalmente em resposta à estimulação simpática. (Scully CBE, 2003). A formação da saliva ocorre em duas fases. Após a estimulação, os ácinos produzem uma secreção primária isotónica com composição eletrolítica semelhante à do plasma. Essa saliva primária é então modificada pelos ductos estriados, onde os iões sódio e cloreto são reabsorvidos e os iões bicarbonato e potássio são adicionados. Assim, a saliva final que entra na cavidade oral é hipotónica e apresenta baixa concentração de

sódio em relação ao plasma (A. M. L. Pedersen et al., 2018).

Fatores psíquicos, determinados tipos de medicação e várias doenças locais ou sistêmicas podem afetar a secreção salivar por meio de diferentes mecanismos, e levar à disfunção das glândulas salivares e problemas orais associados, incluindo a xerostomia (Humphrey SP & Williamson RT, 2001; A. M. L. Pedersen et al., 2018). Técnicas de exame objetivo estão disponíveis para avaliação do indivíduo xerostômico e são essenciais, pois os relatos subjetivos dos pacientes sobre a secura oral podem não refletir de forma precisa ou consistente a função real das glândulas salivares. A sialometria baseia-se na medição objetiva da taxa do fluxo salivar, onde a saliva pode ser coletada sob condições não estimuladas e/ou estimuladas (Fox, Busch, & Baum, 1987). Para avaliar a relação entre xerostomia e SGH, devemos saber que o fluxo médio diário de saliva total varia entre 1 e 1,5 L. A taxa de fluxo salivar normal, quando estimulada, está entre 1,5 a 2,0 ml / min e, quando não estimulada, a taxa de fluxo é de 0,3 a 0,4 ml / min. Um fluxo salivar estimulado de 0,5 a 0,7 ml / min, e fluxo de saliva não estimulado abaixo de 0,1 ml / min é considerado SGH (Humphrey SP & Williamson RT, 2001; Millsop, Wang, & Fazel, 2017).

Ao contrário da SGH, que possui uma medida objetiva, a xerostomia é composta por um conjunto de sintomas e, portanto, pode ser avaliada apenas através de questionários diretos. O “Xerostomia Inventory” (XI), desenvolvido por Thomson (1999), consiste num questionário multi item representado por 11 tópicos, cujas respostas foram somadas para dar um único escore na escala XI. O questionário permite obter uma estimativa da gravidade da xerostomia, reduzindo o risco de erros de classificação que ocorria em abordagens anteriores onde era utilizada uma única questão padrão de boca seca (Thomson et al., 1999).

Muitas alterações ocorrem como parte do processo fisiológico do envelhecimento, como a redução de células secretoras nas glândulas salivares; mas o envelhecimento, por si só, não é indicado como causa ou um importante fator de risco para a boca seca (Han, Suarez-Durall, & Mulligan, 2015; Tanasiewicz, Hildebrandt, & Obersztyn, 2016). Segundo Ship (2002), a disfunção salivar não é considerada uma consequência normal do envelhecimento, e sim resultado de doenças sistêmicas, medicamentos e radioterapia de

cabeça e pescoço. A SGH é frequentemente relacionada a uma sensação de boca seca (xerostomia). A xerostomia normalmente advém de uma diminuição do fluxo salivar total não estimulado em 40-50% do seu fluxo normal. Mas também pode ocorrer sem evidência objetiva de SGH. Assim, a xerostomia pode ser resultante de alterações na composição de mucinas lubrificantes (A. M. L. Pedersen et al., 2018). A xerostomia possui diversos fatores etiológicos que normalmente classificam-se em causas primárias e secundárias. As causas primárias incluem condições que afetam diretamente as glândulas salivares e induzem à xerostomia. Enquanto as causas secundárias abrangem os efeitos colaterais da radioterapia ou quimioterapia e medicamentos comumente prescritos (Anil et al., 2016).

2.Causas Primárias

Ter uma vida mais longa aumenta a probabilidade de desenvolver doenças crônicas ao longo da vida. Ou seja, existem modificações fisiológicas associadas ao envelhecimento, incluindo alterações na saúde oral e funções imunes, que elevam o risco de desenvolvimento de doenças agudas e crônicas (Manlapaz, 2017). As doenças sistêmicas são relatadas como responsáveis ou associadas à hipofunção da glândula salivar e à xerostomia como referido na Tabela 2 (Han et al., 2015). Algumas doenças, como a síndrome de Sjögren (SS) e fibrose cística, afetam permanentemente o tecido e a função das glândulas salivares (A. M. L. Pedersen et al., 2018). Baharvand, Khodadoust, Mohammadi, Mortazavi, & Movahhedian (2014) concluíram que as doenças autoimunes seguida por diabetes mellitus, insuficiência renal e doença crônica do enxerto contra o hospedeiro envolvem mais frequentemente as glândulas salivares e causam xerostomia. As doenças autoimunes crônicas como a artrite reumatoide, artrite juvenil crônica, sarcoidose, esclerose sistêmica e, particularmente, a síndrome de Sjögren requerem abordagem diagnóstica especializada no contexto da xerostomia (Tanasiewicz et al., 2016).

Tabela 2 - Etiologia primária da xerostomia e SGH

Distúrbios e doenças da glândula salivar	Agenesia das glândulas salivares (com ou sem displasia ectodérmica) Sialoadenite Sialolitíase
Doença autoimune inflamatória crónica	Síndrome de Sjögren Outras doenças reumatológicas: artrite reumatoide, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo Doença de Crohn, colite ulcerativa Cirrose biliar primária
Infeções	HIV/SIDA HCV Vírus linfotrófico T humano (HTLV-1) Vírus Epstein-Barr Citomegalovírus Actinomicose
Doenças Granulomatosas	Sarcoidose Tuberculose
Doenças endócrinas	Diabetes Mellitus Doença da tireoide Síndrome de Cushing Doença de Addison
Doenças e distúrbios neurológicos	Doença de Parkinson Paralisia de Bell Doença de Alzheimer
Doenças e condições psicogénicas	Estresse Ansiedade e nervosismo Depressão Transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia)
Outros	Fibrose cística Amiloidose Hemocromatose Hipertensão Fibromialgia Síndrome da fadiga crónica Candidatos a transplante de fígado Displasia ectodérmica Doenças renais e diálise renal Anemia Gastrite atrófica

2.1. Distúrbios e Doenças da Glândula Salivar

A xerostomia pode ocorrer devido à obstrução do ducto excretor da glândula salivar. As obstruções geralmente são divididas em condições agudas e crônicas. A sialadenite aguda normalmente é consequência de uma sialolitíase, ou seja, da obstrução ductal parcial ou completa imediata. Em contrapartida, a sialadenite recorrente crônica advém de uma infecção prévia (J A Ship, 2002).

A lesão mais comum do lábio inferior é a mucocele, causada um por trauma local; isto é, quando um ducto de glândula salivar menor é destruído, a mucina extravasa para o tecido conjuntivo circundante, o que resulta em um nódulo indolor e de superfície lisa nos tecidos submucosos. As rânulas são cistos mucosos das glândulas sublingual e submandibular. São encontradas como lesões unilaterais circunscritas (decorrentes à obstrução ductal e dilatação cística) ou lesões profundas (após a difusão salivar através dos tecidos do soalho da boca e do músculo milo-hióideo) (Anastassov, Haiavy, Solodnik, Lee, & Lumerman, 2000).

Os cálculos (sialólitos) provavelmente se originam da deposição de sais de cálcio ao redor de restos orgânicos acumulados no interior do ducto, que por sua vez podem resultar de fatores como infecções, traumas, presença de corpos estranhos e de células epiteliais descamadas; ou também da alteração da composição e do fluxo salivar por fatores sistêmicos como desidratação do e efeitos xerostômicos de alguns medicamentos como anti-histamínicos e anti psicóticos (Folchini & Stolz, 2016). Se desenvolvem de modo frequente no sistema de ducto submandibular (J A Ship, 2002).

2.2. Doenças Autoimunes

Dentre as doenças autoimunes, a SS é a que provoca maior índice de xerostomia e SGH, com a incidência de xerostomia chegando a quase 100% (Han et al., 2015). A SS é uma doença autoimune crônica caracterizada pela inflamação das glândulas exócrinas. Provoca sintomatologia clínica de secura, sobretudo dos olhos e da boca, que podem ser graves e incapacitantes. Pode ser classificada como doença primária, a qual existem apenas sintomas e sinais que afetam os olhos e boca ou SS secundária, em que há xerostomia, ceratoconjuntivite seca (xerofthalmia) e um distúrbio do tecido conjuntivo associado, mais frequentemente artrite reumatoide (AR) ou lúpus eritematoso sistêmico

(Anil et al., 2016; Porter et al., 2004; Sreebny, 2000). A SS é a segunda doença autoimune mais comum do tecido conjuntivo. A chamada síndrome de Sicca, caracterizada por xerostomia e xerofthalmia é causada por infiltração linfocítica profunda nas glândulas salivares e lacrimais, com ativação de linfócitos B policlonais e produção de autoanticorpos, especialmente anticorpos antinucleares (ANA), autoanticorpos para SS-A (Ro) ou SS-B (La) antígeno e fator reumatoide (Mignogna, Fedele, Lo Russo, Lo Muzio, & Wolff, 2005). Na biópsia das glândulas salivares menores observa-se uma lesão linfo epitelial, a qual contém: proliferação de células linfo reticulares, hiperplasia ductal e metaplasia, degeneração celular acinar e atrofia (Sreebny, 2000). Além da biópsia, existem outros métodos para detetar a SS: testes oculares específicos (coloração de Rosa Bengala, teste de Schirmer), sialometria, cintilografia de parótida, testes imunológicos e serológicos (Ramos-Casals et al., 2008). Outro método auxiliar e alternativo para diagnosticar a SS é a sialoquímica, a qual estuda a composição bioquímica da saliva. A análise sialoquímica em indivíduos com SS demonstrou alterações na concentração de sódio, cloreto e fosfato da saliva submandibular / sublingual, as quais refletem o ataque autoimune às células secretoras, que pode preceder por vários meses a SGH. Portanto, é muito importante obter-se um diagnóstico precoce da doença em indivíduos que possuem queixa de xerostomia sem sinais de hipossalivação e conseqüentemente contribuir para prevenção das alterações degenerativas parenquimatosas irreversíveis que configuram a doença em estágio avançado. A SS pode apresentar comprometimento das glândulas exócrinas da pele, pâncreas, vagina, sistema respiratório e gastrointestinal; e ainda manifestações clínicas extra glandulares, as quais podem envolver as articulações, fígado, avaliada por Ramos-Casals et al. (2008) com a finalidade de averiguar a relevância clínica e imunológica da SS primária; e confirmaram que, epidemiologicamente, a SS primária é uma doença que afeta principalmente mulheres de meia idade, e possui como características mais frequentes a xerostomia, xerofthalmia, ANA, anti-Ro / SS-A e FR.

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta o tecido conjuntivo, e assim como a SS, tem uma prevalência maior nas mulheres do que nos homens. Tem sido relatado que a AR perturba a estrutura e a função das glândulas salivares, como refletido pelas mudanças no fluxo e na composição salivar (Anil et al., 2016). Nos doentes com AR e queixa de secura oral, tanto a quantidade quanto a qualidade da saliva foram

reduzidas nas glândulas salivares submandibulares, principalmente no que diz respeito à produção de proteínas ricas em prolina (Jensen, Bergem, Gilboe, Husby, & Axéll, 1999). A xerostomia em pacientes com AR pode ser devido a outras causas adicionais, como a SS secundária. e / ou o uso de drogas xerogénicas (Anil et al., 2016). Os pacientes xerostómicos com AR apresentaram redução da atividade da peroxidase, diminuição do fluxo de saliva e proteína salivar, e menor conteúdo específico de imunoglobulina (Millsop et al., 2017).

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória autoimune generalizada do tecido conjuntivo, com autoanticorpos específicos que afetam especialmente a pele, o sistema musculoesquelético, as membranas serosas, os rins, o sistema nervoso central e as células do sangue. A doença possui maior prevalência entre as mulheres e é considerada o distúrbio autoimune mais comum do tecido conjuntivo (Jensen et al., 1999). Mais de 75% dos doentes com essa condição relataram xerostomia, sendo que um terço dos indivíduos com lúpus também possuem a SS (Wiener et al., 2010). Os sintomas orais podem estar relacionados à disfunção da glândula salivar devido à SS secundária. O LES está associado à diminuição do fluxo salivar não estimulado e níveis mais elevados de sódio, cálcio, magnésio, hidratos de carbono e taxa de proteínas na saliva (Jensen et al., 1999).

Outra doença autoimune do tecido conjuntivo é a esclerodermia ou esclerose sistémica progressiva, caracterizada por fibrose crónica da pele e órgãos viscerais, alterações vasculares e produção de autoanticorpos (Cazal et al., 2008). Uma manifestação oral comum dessa doença é a xerostomia, resultado da fibrose dos ductos excretores, dos ácinos das glândulas salivares e dos capilares (Millsop et al., 2017). Esta fibrose é causada, principalmente, pela produção de colagénio a partir dos fibroblastos, os quais são ativados para produzir quantidades aumentadas de colagénio e outros componentes da matriz celular (Cazal et al., 2008). Foi observada infiltração linfocítica em 15% dos pacientes com esclerose sistémica, o que é um sinal de SS secundária (Baharvand et al., 2014).

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença hepática colestática, crónica e progressiva, de etiologia autoimune, caracterizada pela destruição dos ductos biliares.

Afeta predominantemente o sexo feminino com idade entre 50 e 70 anos. O diagnóstico consiste numa associação de características clínicas, padrão bioquímico anormal do fígado num quadro colestático (persistente por mais de seis meses) e presença de anticorpos anti mitocondriais detetáveis (AMA) no soro (Kumagi T & Heathcote E J, 2008). A xerostomia, é uma evidência clínica da doença, a qual pode estar relacionada com outras doenças autoimunes, principalmente a SS (Mang et al., 1997). Inúmeras semelhanças com a SS são compartilhadas nos estádios iniciais da doença: infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, principalmente CD4+, os quais afetam a função da glândula através da destruição de elementos glandulares; citocinas que ativam vias caracterizadas por interferões tipo 1 e 2; autoanticorpos contra recetores muscarínicos e metaloproteinases que interferem na interação do epitélio com a matriz extracelular necessária para função glandular eficiente (Selmi, Meroni, & Gershwin, 2012).

2.3. Infecções

A associação entre as infecções virais e a xerostomia abrangem HIV, vírus linfotrófico T humano tipo 1, vírus da hepatite C (HCV), citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (Millsop et al., 2017). O HCV frequentemente dá origem a uma série de manifestações extra-hepáticas que incluem distúrbios da glândula salivar (Porter et al., 2004). A xerostomia é comum em pacientes com hepatite C crónica, com uma prevalência de 10 a 35% (Anil et al., 2016). As características histopatológicas da sialadenite relacionadas ao HCV são semelhantes às da SS, com menor grau de inflamação sendo encontradas no HCV, mas não há evidências reais que sugiram que a SS está relacionada à infecção pelo HCV. A análise do foco linfocítico mostrou que indivíduos infetados pelo HCV têm predomínio de células CD20-positivas (Porter et al., 2004).

Na infecção pelo HIV, as principais características clínicas das doenças das glândulas salivares são: doença da glândula salivar do HIV com xerostomia associada e aumento da glândula salivar; Sarcoma de Kaposi a provocar aumento da glândula salivar; linfoma não-Hodgkin; linfadenopatia intra glandular; e sialadenite supurativa aguda. A doença da glândula salivar do HIV (HIV-SGD) faz parte de uma alteração generalizada denominada síndrome de linfocitose infiltrada difusa, que se configura por infiltração de células T CD8 nos pulmões, glândulas salivares e glândulas lacrimais (Porter et al., 2004).

A xerostomia está associada à infiltração de células CD8+ nas glândulas salivares. Além disso, os efeitos colaterais dos medicamentos antirretrovirais, como a didanosina e os inibidores da protease, também podem causar xerostomia (Millsop et al., 2017). A terapia antirretroviral (ART) resulta na restauração imunológica e na diminuição da carga viral do HIV e, conseqüentemente reduz a morbidade e a mortalidade dos indivíduos infectados (Jeganathan, Carey, & Purnomo, 2012). Mas, apesar dos efeitos benéficos da ART, há inflamação crônica das glândulas salivares, a qual inibe drasticamente a secreção de saliva e aumenta a secura da mucosa oral (Cavasin Filho & Giovani, 2009; Tanasiewicz et al., 2016). A linfocitose CD8 infiltrada difusa nos gânglios linfáticos intraparotídicos tem sido descrita em doentes que recebem ART altamente ativa (HAART) e pode refletir prejuízos às glândulas salivares nas fases iniciais da infecção pelo HIV (Jeganathan et al., 2012). Entre os muitos efeitos adversos da HAART relacionados à cavidade oral, foi reconhecida a xerostomia, que está presente na maioria dos doentes que vivem com o HIV, e também foi atribuída à própria contaminação pelo HIV e / ou devido à imunossupressão (Cavasin Filho & Giovani, 2009). A diminuição no fluxo salivar foi relatada em pessoas submetidas a ART de longo prazo (Jeganathan et al., 2012). Visto que a infecção pelo HIV tem um impacto direto no tecido das glândulas salivares, Jeganathan et al. (2012) descobriram que a idade do paciente e a duração da infecção pelo HIV determinam a ocorrência de boca seca. A aparência do HIV-SGD se assemelha à da SS; no entanto, existem diferenças histopatológicas e serológicas específicas entre os dois distúrbios. Doentes com HIV-SGD normalmente não possuem anticorpos anti-Ro ou anti-La. A histopatologia da glândula salivar menor do HIV-SGD em geral se parece à da SS, na medida em que é dominada por infiltrados linfocíticos perivasculares, peri acinar e peri ductal; porém, a maioria das células T infiltrantes é CD8. A obstrução ductal intraglandular pelo tecido linfoide hiperplásico pode causar lesões linfo-epiteliais multiquísticas (Porter et al., 2004).

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um vírus herpes humano que instala infecção latente a longo prazo em linfócitos B denominada mononucleose infecciosa por EBV (EBV-IM). Está relacionado a muitas doenças autoimunes, incluindo SS, e acredita-se ser o fator desencadeante da SS primária, ocasionando a síndrome de Sicca. Considera-se que os efeitos inflamatórios nas glândulas exócrinas sejam resultado da combinação de

autoimunidade e infecção pelo vírus Epstein-Barr (Baharvand et al., 2014).

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como “vírus da glândula salivar”, é um vírus do grupo herpes capaz de infecção crônica ou latente a longo prazo, e ocorre com mais frequência em indivíduos imuno comprometidos (Burns, 1983; Epstein, Sherlock, & Wolber, 1993). A epidemiologia da incidência de seropositivos nos Estados Unidos varia entre 60-90% nos adultos idosos (Burns, 1983). Na infecção CMV, a destruição imunológica das células ductais das glândulas salivares e lacrimais se deve à manifestação antigénica do vírus (Baharvand et al., 2014)Essa estimulação antigénica prolongada pode resultar num estado de hiperatividade imunológica e destruição dos tecidos portadores de antigénios de CMV. O epitélio das glândulas salivares é o principal alvo da infecção pelo CMV (Burns, 1983). O dano nos tecidos afetados provoca a mesma sintomatologia clínica da SS, que inclui a xerostomia (Baharvand et al., 2014). O aspeto histológico das glândulas salivares é semelhante à da SS com infiltração linfocítica densa e substituição acinar por fibrose. O CMV e a SS possuem numerosas correlações, acredita-se que a SS pode ser uma manifestação tardia de uma infecção latente pelo CMV (Burns, 1983).

O vírus linfotrófico T humano tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus humano identificado como um agente etiológico da leucemia de células T no adulto. Há evidências de que o HTLV-1 exerce um papel no desenvolvimento de distúrbios inflamatórios de vários órgãos, como a SS (Terada et al., 1994). Nos indivíduos infetados pelo HTLV-1, a infiltração de linfócitos é responsável pela destruição das glândulas salivares que culmina na xerostomia. O HTLV-1 infecta principalmente as células T, células B e a linhagem de células mieloides, o que leva à ativação e proliferação celular (Lima et al., 2016). A actinomicose é uma infecção bacteriana anaeróbica e, grande parte dos casos ocorre na região cérvico-facial, onde as glândulas salivares também podem estar comprometidas. A bactéria pode colonizar o interior dos ductos das glândulas submandibular e parótida e levar ao desenvolvimento de abscessos nos espaços submandibular e masséter, respetivamente (Baharvand et al., 2014). O diagnóstico é feito através de aspiração com agulha fina ou biópsia do tecido envolvido. Na análise histológica identifica-se grânulos de enxofre na drenagem da secreção purulenta, que são colónias dos organismos (Sittitrai, Srivanitchapoom, Pattarasakulchai, & Lekawanavijit, 2012).

2.4. Doenças Granulomatosas

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida, é reconhecida pela presença de granulomas não caseosos e, embora qualquer órgão possa ser afetado, os locais mais comuns são os pulmões e os gânglios linfáticos. O comprometimento oral na sarcoidose é raro. Quando existe envolvimento de glândulas salivares com sarcoidose, apresenta-se como edema das glândulas parótidas, glândulas submandibulares e xerostomia (Poate, Sharma, Moutasim, Escudier, & Warnakulasuriya, 2008). A sarcoidose é uma doença que pode afetar o parênquima salivar e provocar boca seca, seu diagnóstico é, ocasionalmente, uma biópsia de glândulas salivares (Agbo-Godeau, Guedj, Marès, & Goudot, 2017).

A tuberculose (TB) é uma doença granulomatosa, causada por infecção bacteriana (*Mycobacterium TB*). Os pulmões são mais comumente envolvidos, mas outros tecidos, incluindo as glândulas salivares, podem ser afetados. Os doentes com TB podem apresentar xerostomia e / ou edema das glândulas salivares, com formação de granuloma ou quisto nas glândulas afetadas. O inchaço da glândula salivar normalmente se apresenta como parte de um complexo sintomático característico, no entanto, alterações na glândula salivar têm sido relatadas na ausência de sintomas sistêmicos (Babazade, Mortazavi, & Jalalian, 2012; Baharvand et al., 2014)

2.5. Doenças Endócrinas

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica que pode provocar uma série de complicações nos doentes (Molania et al., 2017). É caracterizada pela deficiência na produção de insulina e com decorrente alteração do metabolismo e equilíbrio da concentração de glicose (Baharvand et al., 2014). A diabetes mellitus tipo I é uma disfunção metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de deficiência definitiva na secreção de insulina, causada por doença autoimune e fatores genéticos (Busato, Ignácio, Brancher, Moysés, & Azevedo-Alanis, 2012). E a diabetes mellitus tipo II apresenta hiperglicemia crônica como resultado de defeitos na ação ou secreção de insulina, resultado da interação entre fatores de risco genéticos, ambientais e comportamentais (Olokoba, Obateru, & Olokoba, 2012). Um sintoma comum de DM não

controlada é a boca seca, possivelmente devido à desidratação e poliúria (Millsop et al., 2017). Acredita-se que as modificações tanto na composição quanto na quantidade de saliva podem provocar xerostomia (Busato et al., 2012). Uma associação entre a concentração elevada de ureia salivar e a manifestação de xerostomia foi observada em indivíduos insulino-dependentes, o que não foi observado no grupo controle composto por indivíduos não diabéticos sem sinais de xerostomia (Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, 2012). Foi realizado um estudo epidemiológico com o objetivo de determinar os efeitos da xerostomia e hipossalivação na qualidade de vida em 200 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se que 112 doentes, queixaram-se de xerostomia, apresentaram hipossalivação após a medição da saliva estimulada e obtiveram o nível de açúcar no sangue com valores elevados. Demonstrando que os problemas de saúde oral em indivíduos diabéticos dependem de condições médicas e níveis de controlo glicémico. Contudo, afetam negativamente a qualidade de vida (Molania et al., 2017).

A doença autoimune da tireoide é uma doença endócrina determinada pela presença de anticorpos séricos contra antígenos específicos da tireoide ou restritos à tireoide, como recetor da hormona estimulante da tiroide, tiroperoxidase e tireoglobulina (Baharvand et al., 2014). As doenças da tireoide (DT) podem provocar sintomas de xerostomia e prejudicar a função salivar através de vários mecanismos. Como os doentes com DT apresentam infiltração linfocítica periepitelial e expansão de células B oligoclonais, semelhante aos doentes com SS, a manifestação extra tireoidiana de DT pode afetar diretamente a função salivar. Ademais, a DT também pode prejudicar a função salivar quando os doentes com DT desenvolvem SS (Jung et al., 2017). Existem relatos da associação entre a DT e a SS (Baharvand et al., 2014).

2.6. Doenças e Distúrbios Neurológicos

A secreção salivar é influenciada pela doença de Alzheimer, doença de Parkinson e derrames cerebrais (Scully CBE, 2003; J A Ship, 2002). Na doença de Alzheimer, a xerostomia é induzida pelo défice de acetilcolina (Scully CBE, 2003). A doença de Parkinson (DP) é uma patologia relativamente comum, progressiva, debilitante e neurológica. Os principais sintomas são tremor em repouso, bradicinesia, acinesia, mobilidade restrita e instabilidade postural (Baharvand et al., 2014). Os resultados de um

estudo realizado com 83 indivíduos, demonstraram que a diminuição da produção salivar está relacionada com o sexo feminino, sintomas de xerostomia, medicação xerogénica, terapia com levodopa (L-DOPA) e gravidade da doença de Parkinson (Proulx, de Courval, Wiseman, & Panisset, 2005).

2.7. Doenças e Condições Psicogénicas

Fatores psicológicos como depressão, ansiedade e estresse também são causas de xerostomia (Wiener et al., 2010). Bergdahl & Bergdahl (2000) realizaram uma avaliação psicológica em 1202 indivíduos, onde o objetivo foi analisar a associação de medicamentos, ansiedade, depressão, estresse e fluxo salivar não estimulado com secura oral subjetiva. O resultado revelou que a xerostomia foi consideravelmente associada à fatores psicológicos e sexo feminino enquanto a idade e medicação exerceram um papel importante na diminuição do fluxo salivar não estimulado (Bergdahl & Bergdahl, 2000). A ansiedade e o estresse estimulam o sistema simpático, responsável por estimular o fluxo salivar mais viscoso, e provocam uma maior sensação de secura oral (Torres, Brunetti, Morrow, & Ziegler, 2017). Doentes com ansiedade ou condições depressivas podem se queixar de boca seca, mesmo na ausência de terapia medicamentosa ou evidência de fluxo salivar reduzido, o que confirma a relação da xerostomia à fatores psicogénicos (Scully CBE, 2003).

2.8. Outras Doenças

Doença renal terminal (DRT) é uma condição na qual há perda irreversível da função renal e os rins são incapazes de manter a homeostase de líquidos e eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, fosfato e bicarbonato). Isso acarreta um aumento da creatinina plasmática e uremia (Torres et al., 2017). Os rins não possuem mais a capacidade de reabsorver o sódio, os doentes apresentam poliúria e desidratação, e subsequentemente xerostomia (Millsop et al., 2017). Os doentes que fazem hemodiálise (HD), um dos tratamentos mais comuns disponíveis para DRT, são afetados por vários fatores que aumentam o risco de xerostomia e reduzem a taxa de fluxo salivar. A polifarmácia e toxicidade da medicação, restrição hídrica, atrofia e fibrose das glândulas salivares, respiração oral, doenças sistémicas e idade avançada são os principais responsáveis pela sensação de boca seca nesses doentes (Torres et al., 2017).

A amiloidose é uma doença de depósito de um tipo de proteína extracelular, a proteína amiloide (Baharvand et al., 2014). Resulta de uma sequência de alterações no desdobramento de proteínas, que induz o depósito de fibrilhas amiloides insolúveis, principalmente nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos (Sipe J & Cohen A, 2006). Pode estar associada a mieloma múltiplo ou a infecções crônicas. Devido à infiltração amiloide e destruição de glândulas salivares, a amiloidose pode ser acompanhada de comprometimento oral na forma de macroglossia, nódulos amiloides orais e boca seca (Baharvand et al., 2014).

A hemocromatose é uma doença hereditária definida como uma condição patológica com eritropoese normal e deposição de ferro em órgãos vitais. É causada por uma mutação genética que codifica uma proteína envolvida na limitação da entrada de ferro no sangue (Klopfleisch & Olias, 2012). Órgãos comumente afetados por hemocromatose são fígado, coração e glândulas endócrinas. A deposição de ferro nas glândulas salivares leva à diminuição do fluxo salivar. Pacientes com níveis normais de ferritina apresentaram fluxo salivar normal, enquanto aqueles com níveis elevados de ferritina apresentaram diminuição do fluxo salivar estimulado (Baharvand et al., 2014).

Displasia ectodérmica é uma doença genética do tecido ectodérmico. A xerostomia resulta da hipoplasia ou aplasia das glândulas salivares. Entretanto, a hipossalivação tem sido relatada em alguns doentes com displasia ectodérmica com a presença de glândulas salivares (Baharvand et al., 2014; Millsop et al., 2017).

3.Causas Secundárias

A prevalência indica que um número considerável de pessoas idosas é afetado por xerostomia e SGH; onde além das doenças sistêmicas, existe a suscetibilidade dos sistemas salivares dos idosos a fatores exógenos que podem agir para reduzir sua capacidade secretória, como demonstra a Tabela 3 (Thomson et al., 1999).

Tabela 3 - Etiologia secundária da xerostomia e SGH

Iatrogénica	Medicamentos Irradiação terapêutica Quimioterapia/Imunoterapia Doença crônica do enxerto vs. hospedeiro
Gerais	Envelhecimento Sexo feminino Hábitos (Tabagismo, Abuso de drogas, Respiração bucal, Desidratação, Dieta líquida) Ligadura do ducto salivar Comprometimento da função mastigatória

3.1.Causas Iatrogénicas

3.1.1.Medicamentos

A causa mais comum de boca seca de longa data, sobretudo em adultos mais velhos, é o uso de medicações xerogénicas (Han et al., 2015). De fato, centenas, senão milhares, de drogas podem ser xerogénicas: algumas causam uma queixa subjetiva de boca seca, muitas podem induzir à hipossalivação e parecem existir múltiplos mecanismos pelos quais drogas podem produzir xerostomia (Scully CBE, 2003). Muitas alterações na saúde oral estão relacionadas a doenças sistémicas e aos medicamentos prescritos para o tratamento dessas doenças (Manlapaz, 2017). Uma grande diversidade de drogas xerogénicas pode provocar a secura oral como descrito na Tabela 4.

Smith & Burtner (1994) pesquisaram os efeitos colaterais orais adversos de 131 medicamentos mais comumente prescritos nos Estados Unidos da América. Destes medicamentos, foram relatados efeitos adversos para 79% (n = 103), onde 80,5% (n = 83) apresentaram xerostomia como efeito colateral. Ademais, constatou-se que a prevalência de xerostomia não está associada apenas a drogas xerogénicas, mas ao número total de medicamentos tomados (Sreebny, 2000). A xerostomia e a SGH estão diretamente relacionadas à polifarmácia, que implica em uma ingestão de mais de quatro medicamentos diferentes diariamente (A. M. L. Pedersen et al., 2018). O risco de

xerostomia aumenta não só com múltiplas medicações, mas também com os efeitos sinérgicos de drogas xerogénicas, doses mais altas de medicação e a duração da medicação (Anil et al., 2016).

Tabela 4 - Medicamentos que causam xerostomia

Mecanismo de ação	Grupo Farmacológico
Ação Anticolinérgica	Antidepressivos tricíclicos Antipsicóticos Antagonistas dos recetores muscarínicos Antagonistas dos recetores alfa Diuréticos Anti-histamínicos Antieméticos Anti Parkinson Antiespasmódicos Broncodilatadores Atropina e análogos
Ação Simpaticomimética	Anti-hipertensivos Supressores de apetite e estimulantes do SNC Descongestionantes Broncodilatadores Relaxantes musculares esqueléticos Agentes anti enxaqueca
Ação Sinérgica	Opioides Hipnóticos não benzodiazepínicos Benzodiazepínicos Abuso de drogas
Outros	Inibidores da bomba de prótons Antagonistas H2 Antibióticos Antineoplásicos/drogas citotóxicas Drogas anti HIV Suplementos

Os efeitos adversos da medicação no fluxo salivar são reversíveis, e após a suspensão da farmacoterapia, a função da glândula salivar geralmente se restabelece (A. M. L. Pedersen et al., 2018). Vários mecanismos diferentes são responsáveis pela boca seca relacionada com medicação. Embora os efeitos anticolinérgicos sejam subjacentes à maioria dos casos, outros mecanismos incluem efeitos simpaticomiméticos, efeitos

tópicos dos medicamentos inalatórios, desidratação, vasoconstrição nas glândulas salivares, alterações no equilíbrio de eletrólitos e líquidos e alterações na composição da saliva (Sreebny & Schwartz, 1997).

Os recetores muscarínicos M3 de acetilcolina são mediadores da neurotransmissão colinérgica parassimpática para as glândulas salivares (Scully CBE, 2003). O consumo de medicamentos, principalmente de antidepressivos, ansiolíticos, opiáceos, anti-hipertensivos, diuréticos e anti-histamínicos, é a causa mais comum de SGH e xerostomia (A. M. L. Pedersen et al., 2018). Esses medicamentos possuem efeitos anticolinérgicos via inibição da ligação da acetilcolina aos recetores muscarínicos nas células acinares (J A Ship, 2002). Atualmente, os antagonistas dos recetores muscarínicos são recomendados como terapia de primeira linha para bexiga hiperativa, doença muito comum em mulheres e idosos. Esses antagonistas impedem a ação da acetilcolina nos recetores muscarínicos contráteis do músculo liso da bexiga e causam relaxamento da musculatura, mas a falta de seletividade para os recetores da bexiga leva à reações adversas incômodas como a boca seca.(Scully CBE, 2003).

Existem drogas que quando tomadas isoladamente ou em combinação, provocam sensação de boca seca e/ou alteração do paladar, como os medicamentos e substâncias que interferem nos sistemas nervosos central e periférico, e têm um efeito anticolinérgico na produção de saliva. As drogas neuro-psicotrópicas atingem diretamente a transmissão de impulsos nervosos do centro da salivar (psicolépticos, antidepressivos, ansiolíticos e narcóticos) (Agbo-Godeau et al., 2017). Todo fármaco que inibe a ligação de neurotransmissores aos recetores de membrana dos ácinos, ou que prejudicam as vias de transporte de iões, pode afetar negativamente a quantidade e a qualidade da saliva (J A Ship, 2002).

Antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoaminoxidase, aumentam os mecanismos serotoninérgicos ou noradrenérgicos ou ambos, mas infelizmente os ADTs também bloqueiam recetores histamínicos, colinérgicos e alfa 1-adrenérgicos, os quais provocam reações adversas como a secura oral. Os bloqueantes ganglionares e, especialmente, os beta-bloqueantes (antagonistas beta-adrenérgicos) utilizados para o tratamento da hipertensão, podem causar boca seca associada à ativação do SNC e dos

recetores adrenérgicos alfa 2 da glândula salivar. Foi verificada uma alteração na composição da saliva com diminuição da concentração de proteínas e amílase. Os anti hipertensivos com ação inibidora da enzima conversora da angiotensina (ECA) também são responsáveis por provocar sensação de boca seca nos doentes que fazem uso dessa medicação (Scully CBE, 2003).

Algumas drogas, como benzodiazepínicos e opioides, afetam a regulação central da secreção salivar. Outras atuam no sítio neuro efetivo periférico, bloqueando a ligação de neurotransmissores a seus recetores nas membranas plasmáticas das células glandulares salivares. A atropina, bloqueia os recetores colinérgicos muscarínicos, enquanto os bloqueantes α e β , interferem nos recetores adrenérgicos (A. M. L. Pedersen et al., 2018).

3.1.2. Radioterapia de Cabeça e Pescoço

O cancro de cabeça e pescoço é o sexto tipo mais comum no mundo e seu tratamento geralmente é com radioterapia, seja como terapia única ou em associação com quimioterapia e cirurgia (Mercadante, Al Hamad, Lodi, Porter, & Fedele, 2017). A xerostomia e a SGH são bastante comuns em pacientes que receberam radioterapia na região da cabeça e pescoço, devido a danos irreparáveis causados às glândulas salivares expostas aos campos de radiação (Anil et al., 2016). A redução da secreção salivar e a sensação subjetiva de boca seca podem estar ligadas à outras manifestações, como o desconforto oral, paladar alterado, dificuldade de falar, engolir, mastigar e aumento do risco de doença dentária (Mercadante et al., 2017). Uma redução de 60% na secreção salivar foi observada imediatamente após a radioterapia. Sinais iniciais de xerostomia e disfunção salivar são observados em poucos dias após a irradiação, e a secreção salivar continua a diminuir em até três meses após a radioterapia (A. M. L. Pedersen et al., 2018; Tanasiewicz et al., 2016). Doses superiores a 60 Gy geralmente levam à SGH irreversível e xerostomia, enquanto doses de 30-50 Gy podem ser reversíveis. A extensão da lesão é determinada pela dose absorvida de radiação, a duração da exposição e o tamanho da área irradiada, ou seja, a disfunção das glândulas salivares depende da dose cumulativa de radiação e do volume de tecido das glândulas no campo de radiação (A. M. L. Pedersen et al., 2018; Tanasiewicz et al., 2016). Danos permanentes ocorrem nas glândulas parótidas expostas a doses de radiação > 60 Gy, sem recuperação da SGH ao longo do

tempo (Anil et al., 2016). A radiação pode causar destruição das células acinares e tronculares das glândulas salivares, levando à atrofia glandular e fibrose (Millsop et al., 2017) Induzindo a modificação do volume, consistência e o pH da saliva. Há modificação de uma secreção fina com pH neutro para secreções mais viscosas e acidez aumentada (Anil et al., 2016). A prevalência de xerostomia em pacientes que recebem quimioterapia é de cerca de 50% e a função da glândula salivar geralmente restaura 6 meses a 1 ano após o tratamento (A. M. L. Pedersen et al., 2018).

3.1.3. Doença crónica do enxerto contra o hospedeiro

A doença crónica do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma doença imuno mediada que ocorre após o transplante de células-tronco hematopoiéticas e envolve vários órgãos (Millsop et al., 2017). A patogénese da DECH baseia-se no doador. Linfócitos T enxertados que reconhecem as diferenças antigénicas entre doador e recetor e a desregulação de um amplo painel de citocinas. A DECH ocorre em 40-70% dos pacientes tratados com transplante de medula óssea e de células-tronco do sangue periférico. As manifestações orais são comuns em pacientes diagnosticados com DECH, entre elas a xerostomia (Baharvand et al., 2014; Millsop et al., 2017). Os mecanismos fisiopatológicos sugeridos de xerostomia e hipossalivação observados na DECH são infiltração linfocítica, destruição do parênquima e fibrose no tecido das glândulas salivares (Baharvand et al., 2014).

3.2. Causas Gerais

3.2.1. Envelhecimento

Embora inúmeros estudos tenham analisado o efeito do envelhecimento na secreção das glândulas salivares, esses efeitos ainda permanecem indefinidos. Na fisiologia da homeostase, os efeitos dos processos de envelhecimento podem ser separados em dois mecanismos diferentes, ou seja, envelhecimento primário e secundário, propostos por Busse. A definição de envelhecimento primário considera que alterações da função fisiológica com o avançar da idade são devido à passagem de tempo, e são independentes de atividades extrínsecas, distúrbios psicológicos como estresse, trauma e doença. Em contrapartida, o envelhecimento secundário implica que o estado

funcional com o aumento da idade é o resultado de influências externas, incluindo doenças sistêmicas, sobrepostas ao envelhecimento cronológico (primário). É bem reconhecido que alterações da função salivar nos idosos são comumente associados a doenças relacionadas à idade e seus tratamentos terapêuticos (Busse, 2003; Yeh, Johnson, & Dodds, 1998). Sreebny (2000), demonstrou que a idade, drogas e doenças, desempenham um papel importante na secreção de saliva.

Yeh et al. (1998) avaliaram o efeito do envelhecimento primário na função das glândulas salivares e, descobriram que existem alterações significativas nas suas funções relacionadas à idade. Os mecanismos dessas alterações podem estar associados parcialmente à diminuição de células acinares e/ou alterações na função do recetor e transdução de sinal. Análises histo morfométricas demonstraram que os tecidos parenquimatosos (predominantemente as células acinares secretoras) em todas as glândulas salivares diminuem aproximadamente 20-30% ao longo da vida adulta, o que acarreta a redução da secreção salivar (Yeh et al., 1998).

A função da glândula salivar é constantemente prejudicada, apesar do envelhecimento não ser considerado uma doença sistêmica. A idade avançada provoca uma perda de células acinares das glândulas salivares, as quais são substituídas por tecido fibroso e adiposo. Nos idosos, há alterações nos níveis de várias substâncias que formam a saliva, como a lisozima, lactoferrina, imunoglobulina A, sódio, potássio e proteínas ricas em prolina. Estudos recentes encontraram uma diminuição na taxa de fluxo salivar em idosos em comparação com adultos jovens, o que confirma os resultados obtidos em estudos realizados anteriormente (Millsop et al., 2017). Entretanto, Ship, (2002). não considera a disfunção salivar uma consequência normal do envelhecimento, e sim resultado de doenças sistêmicas, principalmente a SS, terapia medicamentosa e radioterapia de cabeça e pescoço decorrentes da idade.

3.2.2. Menopausa

Durante a menopausa, as mulheres passam por mudanças biológicas e endócrinas, e sofrem influência particularmente pela alteração na produção de hormonas sexuais esteroides. As hormonas têm efeito importante no desenvolvimento do esqueleto e cavidade oral. A mucosa oral possui recetores estrogénicos e variação nos níveis

hormonais, os quais afetam diretamente a cavidade oral (Suri & Suri, 2014). A menopausa é acompanhada por alterações orais fisiológicas e sensoriais. (Agha-Hosseini & Mirzaii-Dizgah, 2011). Em decorrência da produção parcial ou totalmente reduzida de estrogênio, pode haver uma diminuição significativa no fluxo salivar resultando em hipossalivação e sintomas de *secura oral*. A xerostomia e o ardor são os principais sintomas orais da menopausa, causados pela redução dos níveis de progesterona e principalmente de estrogênio (Anil et al., 2016). Outras manifestações podem ser observadas como: aumento na incidência de cárie dentária, alterações gustativas, gengivite atrófica, periodontite e mandíbulas osteoporóticas (Suri & Suri, 2014).

As alterações hormonais também podem afetar a composição salivar. Em mulheres na pós-menopausa, as glândulas salivares podem servir como órgãos-alvo para a ação da hormona da paratireoide (PTH). A gravidade da xerostomia correlaciona-se significativamente com o aumento da concentração do nível de PTH sérico e com a redução da taxa de fluxo salivar. Portanto é possível que o PTH também seja responsável pela incidência de xerostomia em mulheres nessa condição. As mulheres na pós-menopausa que perdem densidade mineral óssea podem apresentar xerostomia e maior concentração de cálcio na saliva (Agha-Hosseini & Mirzaii-Dizgah, 2011). Proctor (2015) considera a xerostomia como efeito colateral do consumo de muitos medicamentos prescritos e com maior prevalência em grupos etários mais velhos. Ou seja, quanto mais medicamentos forem tomados, maior a probabilidade da sensação de boca seca (Proctor, 2016). É do nosso conhecimento que mulheres e idosos possuem um maior número de doenças e maior consumo de medicamentos, conseqüentemente sofrem mais com xerostomia e apresentam menores percentuais de fluxo salivar que homens e pessoas mais jovens (A. M. L. Pedersen et al., 2018).

3.2.3.Hábitos

A SGH e a xerostomia crônica também podem estar associadas a hábitos comuns como uso de álcool (incluindo seu uso tópico, como em colutórios orais), consumo de bebidas que contém cafeína (café e refrigerantes) e abuso de drogas como a cannabis e metanfetaminas. Fumar ou mastigar o tabaco também afeta a produção de saliva, intensificando a boca seca. Nesses casos, a *secura oral* é reversível quando evitado ou

reduzido o hábito ou consumo do agente causador. Outras causas temporárias de boca seca incluem ressonar intenso, respiração oral, infecções do trato respiratório superior e medo (Han et al., 2015; Scully CBE, 2003; Wick, 2007). A desidratação, uma situação comum entre os idosos, também tem sido associada à redução das taxas de fluxo salivar, assim como condições de desnutrição extrema (J A Ship, 2002; Yeh et al., 1998). Foi demonstrado que as taxas de fluxo da saliva parotídea diminuíram significativamente em idosos após um período de 24 horas de abstinência de líquidos e alimentos (Jonathan A Ship & Fischer, 1997).

3.2.4.Ligadura do ducto salivar

A atrofia das glândulas salivares resulta na redução do fluxo salivar e pode ocorrer quando há períodos prolongados de denervação autonómica, alimentação com dieta líquida e ligadura do ducto salivar (pode ser realizada para diminuir ou eliminar o fluxo salivar), os quais diminuem o reflexo neural. Entretanto, com a inervação autonómica intacta, há capacidade regenerativa nas glândulas e elas recuperam a função normal com a remoção da ligação ou reintrodução da alimentação via oral (Proctor & Carpenter, 2007).

3.2.5.Comprometimento da função mastigatória

A mastigação é o exercício do aparelho oral, e faz com que aumente a função. Em contrapartida, a falta de mastigação induz a atrofia do desuso. Os estudos indicam que a perda parcial ou total dos dentes, a presença de dentaduras, diminuição da força de mordida, disfunção da articulação têmporo mandibular, cárie extensa e doença periodontal, dor, imobilização dos maxilares e outras condições clínicas podem contribuir para uma diminuição do fluxo de saliva e hipofunção das glândulas salivares. A mastigação prejudicada pode estar associada a vários fatores como a redução da largura da membrana periodontal, a perda de osso alveolar de suporte, o declínio na função dos músculos, a redução da massa das glândulas salivares e a diminuição da síntese e secreção de saliva. As glândulas salivares são particularmente vulneráveis à diminuição da mastigação. (Sreebny, 2000).

4.Consequências da Xerostomia

O sintoma de boca seca e a manifestação objetiva de disfunção da glândula salivar são situações comuns em idosos, as quais provocam alterações orais e sistêmicas transitórias e permanentes (J A Ship, 2002). Quando a função salivar é diminuída, há deficiência na capacidade tampão, remineralização e auto limpeza, o que pode resultar em maior risco de desenvolvimento de cárie e doenças como candidíase (Wiener et al., 2010). Estudos clínicos mostraram, por exemplo, que há um aumento da colonização oral de bacilos Gram negativos em doentes xerostômicos com diminuição do fluxo salivar (Sreebny, 2000).

Sintomas orais frequentes de boca seca muitas vezes estão como o horário das refeições. Essas queixas incluem alteração no paladar; dificuldade na mastigação e deglutição (particularmente alimentos secos), retenção insuficiente de próteses removíveis, e conseqüentemente desnutrição. Os pacientes também queixam-se de halitose, uma sensação de ardor crônica e intolerância a alimentos condimentados que podem afetar a qualidade de vida de uma pessoa (Barbe et al., 2018; J A Ship, 2002; Wiener et al., 2010).

No caso da maioria dos pacientes irradiados, a qualidade de vida é quase inevitavelmente prejudicada. A perda de saliva leva a cárie dentária, mucosite, disfagia (dificuldade de deglutição), infecções frequentes, dificuldades com a alimentação, perda de peso e, muitas vezes, depressão severa (Sreebny, 2000).

Muitas vezes, a sensação subjetiva de ter boca constantemente seca (xerostomia), causa uma redução significativa na qualidade de vida para as pessoas afetadas. Os doentes frequentemente queixam-se de problemas de relacionamento interpessoal, tal como problemas com a alimentação e fala; os quais podem causar em muitos casos, um círculo vicioso, e levar ao isolamento social do indivíduo (Herrmann, Müller, Behr, & Hahnel, 2017). Os aspectos psicossociais da xerostomia podem variar desde um efeito leve sobre a saúde bucal auto relatada até frustração, constrangimento, infelicidade ou ruturas substanciais na vida diária (Wiener et al., 2010). Portanto, a qualidade de vida relacionada à saúde bucal de idosos é consideravelmente influenciada pela extensão da xerostomia (Herrmann et al., 2017).

III. Conclusão

Esta dissertação centrou esforços para compreender e descrever aspetos importantes da relação entre xerostomia e o envelhecimento.

Com uma definição consistente de xerostomia como a sensação subjetiva de boca seca, ainda há variação na literatura entre estudos que utilizam medidas diferentes para avaliar se um doente é ou não xerostómico. Uma avaliação diagnóstica abrangente é importante para determinar as causas subjacentes da xerostomia.

De acordo com a bibliografia consultada conclui-se que a xerostomia nos idosos, está frequentemente associada a doenças sistémicas, terapia medicamentosa e radioterapia de cabeça e pescoço; relaciona-se positivamente ao sexo feminino, idade avançada, diminuição das taxas de fluxo salivar e número de medicamentos prescritos. No processo de envelhecimento, ocorre um declínio nas funções celulares que pode afetar a qualidade e a quantidade da saliva; mas muitas alterações na saúde oral relatadas em idosos são secundárias às doenças sistémicas e aos medicamentos usados para tratá-las. A xerostomia é induzida por diversos mecanismos, desde a atrofia das glândulas salivares, até alterações na composição da saliva e drogas com efeito anticolinérgico.

Quando a xerostomia é resultado da redução do fluxo salivar, podem ocorrer complicações significantes. Há um aumento do risco de desenvolver doenças na cavidade oral, além de causar desconforto, dificuldade para mastigar e deglutir, afetando a saúde geral do doente. A sensação de boca seca interfere negativamente na qualidade de vida, pois afeta a socialização, estado emocional, funcionamento diário e satisfação com a vida.

IV. Bibliografia

- Agbo-Godeau, S., Guedj, A., Marès, S., & Goudot, P. (2017). Sécheresse buccale (xérostomie). *Presse Medicale*, 46(3), 296–302.
- Agha-Hosseini, F., & Mirzaii-Dizgah, I. (2011). Unstimulated whole saliva parathyroid hormone in postmenopausal women with xerostomia. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 12(3), 196–199.
- Agostini, B. A., Cericato, G. O., da Silveira, E. R., Nascimento, G. G., Costa, F. D. S., Thomson, W. M., & Demarco, F. F. (2018). How common is dry mouth? Systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates. *Brazilian Dental Journal*, 29(6), 606–618.
- Anastassov, G. E., Haiavy, J., Solodnik, P., Lee, H., & Lumerman, H. (2000). Submandibular gland mucocele: diagnosis and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 89, 159–163.
- Anil, S., Vellappally, S., Hashem, M., Preethanath, R. S., Patil, S., & Samaranayake, L. P. (2016). Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(1), 5–12.
- Babazade, F., Mortazavi, H., & Jalalian, H. (2012). Parotid tuberculosis: a forgotten suspicion (a case report and literature review). *International Journal of Dermatology*, 51(5), 588–591.
- Baharvand, M., Khodadoust, A., Mohammadi, M., Mortazavi, H., & Movahhedian, A. (2014). Xerostomia due to systemic disease: A review of 20 conditions and mechanisms. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(4), 503–510.

- Barbe, A. G., Schmidt, P., Bussmann, M., Kunter, H., Noack, M. J., & Röhrig, G. (2018). Xerostomia and hyposalivation in orthogeriatric patients with fall history and impact on oral health-related quality of life. *Clinical Interventions in Aging, 13*, 1971–1979.
- Benn, A. M. L., Broadbent, J. M., & Thomson, W. M. (2015). Occurrence and impact of xerostomia among dentate adult New Zealanders: Findings from a national survey. *Australian Dental Journal, 60*(3), 362–367.
- Bergdahl, M., & Bergdahl, J. (2000). Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: Association with medication, anxiety, depression, and stress. *Journal of Dental Research, 79*(9), 1652–1658.
- Bergdahl M. (2000). Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dentistry and Oral Epidemiology, 28*, 59–66.
- Burns, J. (1983). Persistent Cytomegalovirus infection-The etiology of Sjogren's Syndrome. *Medical Hypotheses, 10*(4), 451–460.
- Busato, I. M. S., Ignácio, S. A., Brancher, J. A., Moysés, S. T., & Azevedo-Alanis, L. R. (2012). Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Community Dentistry and Oral Epidemiology, 40*(1), 62–69.
- Busse, E. W. (2003). General Theories of Aging. In *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry* (pp. 19–22).
- Cavasin Filho, J. C., & Giovani, É. M. (2009). Xerostomy, dental caries and periodontal disease in HIV+ patients. *Brazilian Journal of Infectious Diseases, 13*(1), 13–17.
- Cazal, C., Paula, A., Sobral, V., Sá, R. F., Neves, N., Wagner, F., ... Fonseca Da Silveira, M. (2008). *Systemic sclerosis Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 13*(2), 114–122.

- Epstein, J. B., Sherlock, C. H., & Wolber, R. A. (1993). Oral manifestations of cytomegalovirus infection. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 75(4), 443–451.
- Folchini, S., & Stolz, A. B. (2016). Sialolitos na Glândula Submandibular: Relato de Caso. *Odontol. Clín.-Cient*, 15(1), 67–71.
- Fox, P. C., Busch, K. A., & Baum, B. J. (1987). Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 115(4), 581–584.
- Han, P., Suarez-Durall, P., & Mulligan, R. (2015). Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *Journal of Prosthodontic Research*, 59(1), 6–19.
- Herrmann, G., Müller, K., Behr, M., & Hahnel, S. (2017). Xerostomie und ihr Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 50(2), 145–150.
- Hopcraft, M., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55(3), 238–244.
- Humphrey SP, & Williamson RT. (2001). A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *The Journal Oh Prosthetic Dentistry*, 17, 109–114.
- Ichikawa, K., Sakuma, S., Yoshihara, A., Miyazaki, H., Funayama, S., Ito, K., & Igarashi, A. (2011). Relationships between the amount of saliva and medications in elderly individuals. *Gerodontology*, 28(2), 116–120.
- Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, F. V. (2012). Xerostomia and Salivary Levels of Glucose. *Prilozi*, 229, 219–229.

- Jeganathan, S., Carey, H., & Purnomo, J. (2012). Impact of xerostomia on oral health and quality of life among adults infected with HIV-1. *Special Care in Dentistry*, 32(4), 130–135.
- Jensen, J. L., Bergem, H. O., Gilboe, I., Husby, G., & Axéll, T. (1999). Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 28, 317–322.
- Jung, J. hoon, Lee, C. H., Son, S. H., Jeong, J. H., Jeong, S. Y., Lee, S. W., ... Ahn, B. C. (2017). High Prevalence of Thyroid Disease and Role of Salivary Gland Scintigraphy in Patients with Xerostomia. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 51(2), 169–177.
- Klopfleisch, R., & Olias, P. (2012). The Pathology of Comparative Animal Models of Human Haemochromatosis. *Journal of Comparative Pathology*, 147(4), 460–478.
- Kumagi T, & Heathcote E J. (2008). Primary Biliary Cirrhosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(1), 1–17.
- Lima, C. M., Santos, S., Dourado, A., Carvalho, N. B., Bittencourt, V., Lessa, M. M., ... Carvalho, E. M. (2016). Association of Sicca Syndrome with Proviral Load and Proinflammatory Cytokines in HTLV-1 Infection. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1–6.
- Mang, F.-W., Michieletti, P., Cauch-Dudek, K., Diamant, N., Bookman, A., & Heathcote, J. (1997). Primary Biliary Cirrhosis, Sicca Complex, and Dysphagia. *Dysphagia*, 12, 167–170.
- Manlapaz, H. J. (2017). Implications of xerostomia and caries in community-dwelling older adults. *Canadian Journal Dental Hygienists*, 51(3), 126–131.

- Mercadante, V., Al Hamad, A., Lodi, G., Porter, S., & Fedele, S. (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, *66*, 64–74.
- Mignogna, M. D., Fedele, S., Lo Russo, L., Lo Muzio, L., & Wolff, A. (2005). Sjögren's syndrome: The diagnostic potential of early oral manifestations preceding hyposalivation/xerostomia. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *34*(1), 1–6.
- Millsop, J. W., Wang, E. A., & Fazel, N. (2017). Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in Dermatology*, *35*(5), 468–476.
- Molania, T., Alimohammadi, M., Akha, O., Mousavi, J., Razvini, R., & Salehi, M. (2017). The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Electronic Physician*, *9*(11), 5814–5819.
- Murray Thomson, W. (2014). Epidemiology of oral health conditions in older people. *Gerodontology*, *31*, 9–16.
- Närhi, T. O. (1994). Prevalence of Subjective Feelings of Dry Mouth in the Elderly. *Journal of Dental Research*, *73*(1), 20–25.
- Navazesh, M. (1993). Methods for Collecting Saliva. *Annals New York Academy of Sciences*, *694*, 72–77.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, *27*(4), 269–273.
- Orellana, M. F., Lagravère, M. O., Boychuk, D. G. J., Major, P. W., & Flores-Mir, C. (2006). Prevalence of xerostomia in population-based samples: A systematic review. *Journal of Public Health Dentistry*, *66*(2), 152–158.

- Pedersen, A. M., Bardow, A., Jensen, B., & Nauntofte, B. (2002). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Diseases*, 8, 117–129.
- 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.
- Poate, T. W. J., Sharma, R., Moutasim, K. A., Escudier, M. P., & Warnakulasuriya, S. (2008). Orofacial presentations of sarcoidosis - A case series and review of the literature. *British Dental Journal*, 205(8), 437–442.
- Porter, S. R., Scully, C., & Hegarty, A. M. (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 97(1), 28–46.
- Proctor, G. B. (2006). Muscarinic receptors and salivary secretion. *Journal of Applied Physiology*, 100(4), 1103–1104.
- Proctor, G. B. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000*, 70, 11–25.
- Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 133(1), 3–18.
- Proulx, M., de Courval, F. P., Wiseman, M. A., & Panisset, M. (2005). Salivary production in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(2), 204–207.
- Ramos-Casals, M., Solans, R., Rosas, J., Camps, M. T., Gil, A., del Pino-Montes, J., ... Pallarés, L. (2008). Primary Sjögren Syndrome in Spain. *Medicine*, 87(4), 210–219.

- Scully CBE, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165–176.
- Selmi, C., Meroni, P. L., & Gershwin, M. E. (2012). Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Journal of Autoimmunity*, 39(1–2), 34–42.
- Ship, J A. (2002). Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Diseases*, 8, 77–89.
- Ship, Jonathan A, & Fischer, D. J. (1997). The Relationship Between Dehydration and Parotid Salivary Gland Function in Young and Older Healthy Adults. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, 52(5), 31–34.
- Sipe J, & Cohen A. (2006). Amiloidose. In *Harrison Medicina Interna* (16^a edição, pp. 2123–2128).
- Sittitrai, P., Srivanitchapoom, C., Pattarasakulchai, T., & Lekawanavijit, S. (2012). Actinomycosis presenting as a parotid tumor. *Auris Nasus Larynx*, 39(2), 241–243.
- Smith, R. G., & Burtner, A. P. (1994). Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Special Care in Dentistry*, 14(3), 96–102.
- Sreebny, L. M. (2000). Saliva in health and disease: An appraisal and update. *International Dental Journal*, 50, 140–151.
- Sreebny, L. M., & Schwartz, S. S. (1997). A reference guide to drugs and dry mouth-2nd edition. *Gerodontology*, 14(1), 33–47.
- Suri, V., & Suri, V. (2014). Menopause and oral health. *Journal of Mid-Life Health*, 5(3), 115.

- Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. (2016). Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(1), 199–206.
- Terada, K., Katamine, S., Moriuchi, R., Miyamoto, T., Eguchi, K., Kita, M., ... Tsuji, Y. (1994). Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *The Lancet*, 344(8930), 1116–1119.
- Thomson, W. M. (2005). Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology*, 22(2), 65–76.
- Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Ketabi, M. (2008). The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Special Care in Dentistry*, 19(1), 20–23.
- Thomson, W. M., Chalmers, J. M., Spencer, A. J., & Williams, S. M. (1999). The Xerostomia Inventory: A multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dental Health*, 16(1), 12–17.
- Torres, R., Brunetti, L., Morrow, E., & Ziegler, J. (2017). Drug-Induced Xerostomia in Hemodialysis Patients and Its Implications in Oral Health. *Topics in Clinical Nutrition*, 32(4), 340–349.
- Wick, J. Y. (2007). Xerostomia: Causes and treatment. *Consultant Pharmacist*, 22(12), 985–992.
- Wiener, R. C., Wu, B., Crout, R., Wiener, M., Plassman, B., Kao, E., & McNeil, D. (2010). Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *Journal of the American Dental Association*, 141(3), 279–284.
- Yeh, C. K., Johnson, D. A., & Dodds, M. W. J. (1998). Impact of aging on human salivary gland function: A community-based study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 10(5), 421–428.

