

Joana Isabel Viana Brochado

Xerostomia e produção de saliva artificial
na doença oncológica

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Joana Isabel Viana Brochado

Xerostomia e produção de saliva artificial
na doença oncológica

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Joana Isabel Viana Brochado

Xerostomia e produção de saliva artificial
na doença oncológica

Assinatura:

(Joana Isabel Viana Brochado)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Resumo

A saliva humana é um fluido complexo, produzido pelas glândulas salivares. Este fluido tem muitas funções, sendo importante para a lubrificação oral, para a mastigação, para a digestão, para a mineralização dos dentes e para o controlo da flora microbiana na cavidade oral.

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, consequente ou não da diminuição/interrupção da função das glândulas salivares que resulta em alterações quer na quantidade, quer na qualidade da saliva. Ela é um sintoma que pode ter assim várias causas e provocar vários efeitos nos pacientes. O seu diagnóstico é importante para a realização de um tratamento adequado.

A prevalência de xerostomia é maior em pacientes com doença oncológica, devido principalmente ao tratamento com radiação, que danifica as glândulas salivares, contribuindo para uma alteração da produção de saliva.

O melhor tratamento quando as glândulas salivares, mesmo estimuladas, não produzem saliva, é o uso de saliva artificial. Isto verifica-se muito em pacientes com cancro de cabeça e pescoço e com xerostomia induzida pela radiação.

Abstract

The human saliva is a complex fluid produced by salivary glands. This fluid has many functions, it is important for oral lubrication chewing, digestion, teeth mineralization and microbial flora control in the oral cavity.

Xerostomia is the subjective feeling of dry mouth, usually a consequence of the reduction/interruption of the function of the salivary glands that results in changes in either the quantity or quality of saliva. It is a symptom that may well have multiple causes and generates various effects in patients. Its diagnosis is important for the establishment of an appropriate treatment.

The prevalence of xerostomia is higher in patients with oncological disease, mainly due to treatment with radiation, leading to damages on salivary glands, contributing to a change in the production of saliva.

When stimulated salivary glands don't produce saliva – a common situation in head and neck cancer patients because of the radiation-induced xerostomia - artificial saliva seems to be the best treatment.

Índice

Introdução.....	1
Método.....	3
Capítulo I – Saliva.....	4
1.1 – Anatomia e função das glândulas salivares.....	6
1.2 – Constituição da saliva.....	9
1.3 – Função da saliva.....	9
Capítulo II – Xerostomia.....	12
2.1 – Causas da xerostomia.....	15
2.2 – Efeitos da xerostomia.....	18
2.3 – Diagnóstico da xerostomia.....	21
2.4 – Tratamento sintomático de xerostomia.....	24
Capítulo III – Xerostomia e doença oncológica.....	28
3.1 – Efeitos secundários do tratamento da doença oncológica.....	32
3.2 – Tratamento e prevenção da xerostomia na doença oncológica.....	39
Capítulo IV – Substitutos de saliva.....	44
4.1 – Saliva artificial.....	46
4.2 – Exemplos de saliva artificial.....	51
Conclusão.....	59
Bibliografia.....	60

Índice de figuras

Figura 1 – Modelo de equilíbrio de fluidos orais.....	5
Figura 2 – Esquema representativo da localização das glândulas salivares maiores.....	7
Figura 3 – Ilustração esquemática de formação de saliva.....	8
Figura 4 – Acumulações de placas e cálculos num paciente com hipofunção salivar severa e xerostomia.....	19
Figura 5 – Mucosa oral seca, vermelha e sensível num paciente com xerostomia.....	19
Figura 6 – Candidíase na língua de um paciente com hipofunção salivar e xerostomia.....	19
Figura 7 – Caries cervicais num paciente com xerostomia.....	20
Figura 8 – <i>Moisture Checker para Muco</i> (MCM) e a tampa do sensor.....	23
Figura 9 – Saliva viscosa num paciente que recebeu RT para tratar CC&P.....	38
Figura 10 – Cárie cervical avançada após a RT.....	38
Figura 11 – Infecção na língua provocada por fungos em paciente que recebeu RT para tratar CC&P.....	39

Índice de tabelas

Tabela 1 – Principais constituintes da saliva e suas funções.....	11
Tabela 2 – Principais causas da xerostomia.....	17
Tabela 3 – Causas da disfunção da glândula salivar em pacientes oncológicos.....	29
Tabela 4 – Efeitos secundários orais provocados pela RT no CC&P.....	35
Tabela 5 – Quantificação da xerostomia como efeito adverso.....	36

Lista das abreviaturas

ADN – ácido desoxirribonucleico

CC&P – cancro de cabeça e pescoço

CMC – carboximetilcelulose

Gy – gray

HEC – hidroxietilcelulose

HMC – hidroximetilcelulose

HPMC – hidroxipropilmetilcelulose

MUC5B – mucina 5B

MUC7 – mucina 7

PGM – poliglicerilmetacrilato

pp. – páginas

QdV – qualidade de vida

RT – radioterapia

RTIM – radioterapia de intensidade modulada

Introdução

A saliva humana é produzida pelas glândulas salivares, sendo constituída por vários componentes e possui inúmeras funções (Preetha e Banerjee, 2005; Chambers *et al.*, 2007; Huq *et al.*, 2007). É um fluido oral muito valioso, pois é importante na prevenção e manutenção da saúde oral e homeostase – a sua falta quer em quantidade ou qualidade, predispõe o indivíduo a sintomas e doenças orais (Tschope *et al.*, 2011; Mouly *et al.*, 2007; Dost e Farah, 2013).

Um sintoma relacionado com alterações na função das glândulas salivares é a xerostomia. Este sintoma pode estar relacionado com a diminuição da produção da saliva ou com a produção de saliva alterada na sua composição, contribuindo para uma sensação de boca seca (Hanning *et al.*, 2013; Femiano *et al.*, 2011; Feio e Sapeta, 2005; Dost e Farah, 2013).

Os pacientes com doença oncológica, principalmente com cancro de cabeça e pescoço (CC&P), tratados com radiação, têm elevada probabilidade de sofrerem de xerostomia. Este sintoma está relacionado com o fato da radiação destruir as glândulas salivares (Shahdad *et al.*, 2005). Nestes pacientes, o tratamento pode consistir no uso de estimulantes da saliva, mas quando as glândulas salivares não produzem saliva, mesmo estimuladas, o melhor tratamento é o uso/recurso a salivas artificiais (substitutos de saliva) (Chambers *et al.*, 2007).

As salivas artificiais devem ser idênticas à saliva humana na composição e nas propriedades biofísicas (Mouly *et al.*, 2007). Elas são uma terapia de substituição e não de cura (Bartels, 2009). Desenvolveram-se diversas salivas artificiais com várias formulações que atualmente são comercializadas (Feio e Sapeta, 2005; Momm *et al.*, 2005).

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, de modo a atingir os seguintes objetivos:

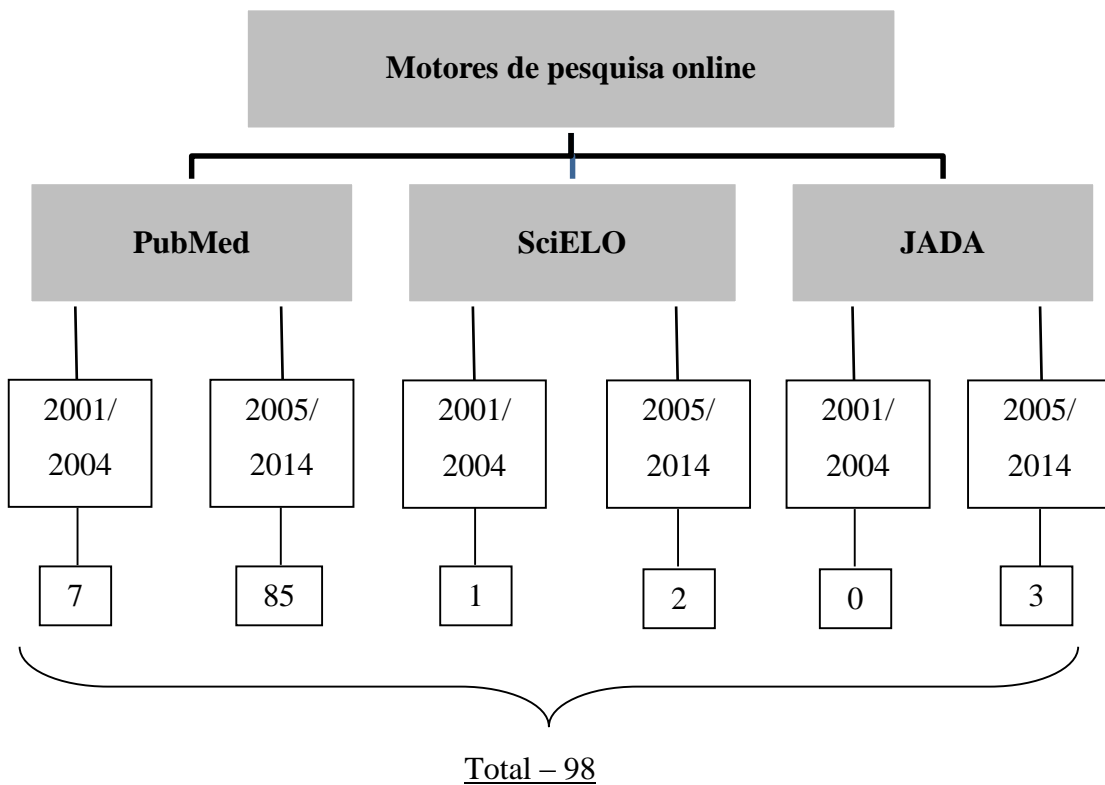
- Realçar/destacar a importância da saliva num indivíduo saudável, descrevendo a anatomia e a função das glândulas salivares, a constituição da saliva e as suas funções;

- Definir a xerostomia, indicando quais as suas causas, os seus efeitos, como fazer o seu diagnóstico e qual a prevenção e tratamento;
- Relacionar a xerostomia com a doença oncológica;
- Descrever o tratamento da xerostomia com saliva artificial, na doença oncológica.

Método

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica online, recorrendo aos seguintes motores de busca: PubMed, SciELO e JADA. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “xerostomia”; “xerostomia and artificial saliva”; “radiotherapy and xerostomia”; “saliva”; “artificial saliva”; “xerostomia and oncological disease”; “artificial saliva production”; “boca seca”; “saliva e cavidade oral”; “dry mouth”.

Foram utilizados, como critério de seleção, artigos publicados entre 2001 e 2014, redigidos preferencialmente em inglês, de livre acesso e os que melhor se enquadravam no tema. Usaram-se 98 referências bibliográficas, sendo 91,84% posteriores a 2004 ([2005-2014]).



Capítulo I – Saliva

A saliva humana é um fluido complexo (compreendendo 94% de água e uma grande variedade de imunoglobulinas, proteínas, enzimas, moléculas orgânicas pequenas, e outros componentes que protegem, reparam e hidratam a cavidade oral). A saliva é segregada pelas glândulas salivares maiores – parótida, a sublingual e a submandibular, todas pares – e menores, dispersas na mucosa (Preetha e Banerjee, 2005; Chambers *et al.*, 2007; Bongaerts *et al.*, 2007). Este fluido corporal banha a mucosa oral e dentes e é necessário para a lubrificação, a mastigação, a mineralização dos dentes, bem como o controlo de microorganismos, entre outras funções (Huq *et al.*, 2007).

As glândulas salivares são compostas por células epiteliais altamente diferenciadas capazes de segregar quantidades copiosas de saliva por dia (Aframian e Palmon, 2008). O volume diário de saliva produzido em seres humanos saudáveis é cerca de 0,5 a 1,5 L (Feio e Sapeta, 2005; Mese e Matsuo, 2007; Chambers *et al.*, 2007). Se considerada a produção diária de 0,5 L, aproximadamente 0,2 L é segregada durante o processo de deglutição e ingestão de alimentos, e os restantes 0,3 L têm efeito hidratante na cavidade oral durante a ingestão de alimentos (Jiménez *et al.*, 2009). Além da saliva estimulada, uma menor quantidade de saliva (saliva de repouso) é segregada e cobre a superfície da cavidade oral e da faringe. Esta é também importante na manutenção da saúde oral (Mese e Matsuo, 2007; Frost *et al.*, 2006; Glore *et al.*, 2009). O fluxo salivar em repouso representa o fluxo basal, isto é a quantidade de saliva produzida de forma contínua na cavidade oral durante 14 a 16 horas diárias, fora das refeições. Os valores médios são de 0,3 a 0,4 mL/min. O aumento do fluxo salivar induzido por estímulos mecânicos, gustativos, olfativos ou farmacológicos, resulta no aumento da capacidade funcional das glândulas salivares devido a reflexos neurais, com valores médios superiores a 3 mL/min. Os valores obtidos através de sialometria, quando comparados com os valores padrão permitem avaliar a capacidade funcional do indivíduo (Coimbra, 2009; Eveson, 2008; Cruz *et al.*, 2013; Bongaerts *et al.*, 2007). As taxas de fluxo salivar variam durante o dia e são mais baixas durante o sono. Estas taxas de fluxo também mostram variação sazonal, atingindo níveis mais altos durante o inverno (Berk *et al.*, 2005).

A secreção de saliva é reflexamente controlada por centros situados no tronco cerebral (Feio e Sapeta, 2005).

A estimulação salivar é mediada pelo sistema nervoso parassimpático, através de recetores muscarínicos M3 (Bartels, 2009). O controlo da secreção salivar é regulado pelo sistema nervoso autónomo parassimpático (colinérgico) e simpático (adrenérgico) (Coimbra, 2009). O parassimpático é o principal responsável pela secreção de água e eletrólitos, enquanto o simpático é o principal responsável pela secreção de proteínas e sua exocitose nas células acinares (Mese e Matsuo, 2007; Napeñas *et al.*, 2009).

Os estímulos gustativos (por exemplo, o cheiro da comida ou a observação/visualização de alimentos), bem como a mastigação aumentam a secreção de saliva por ação reflexa (Feio e Sapeta, 2005). Dos cinco sabores – ácido, básico, umami, salgado e doce – o ácido é o estimulante mais forte do fluxo salivar. Na verdade, o ácido cítrico é comumente usado para induzir o fluxo de saliva na medição (Berk *et al.*, 2005).

Secreções diminuídas de saliva podem dar origem a um espectro de complicações, como queixas de dor ou ardor da mucosa oral, cáries dentárias, candidíase oral, sialadenite bacteriana e úlceras da mucosa oral (Thelin *et al.*, 2008).

O volume de saliva na cavidade oral, aproximadamente constante, reflete o balanço entre a sua secreção e a perda através da deglutição, da absorção através do epitélio da mucosa, e da evaporação que ocorre durante a fala e respiração bucal (Figura 1) (Thelin *et al.*, 2008).

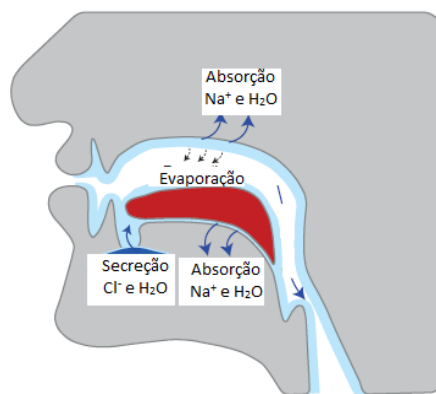


Figura 1 – Modelo de equilíbrio de fluidos orais (adaptado de Thelin *et al.*, 2008).

O pH da saliva oscila entre os 6,5 e 7,4 (aproximadamente neutro) e possui sistemas tampão (bicarbonato, fosfatos e algumas proteínas), que contribuem para a manutenção do pH fisiológico (Feio e Sapeta, 2005; Cruz *et al.*, 2013). A saliva está assim envolvida no processo de desmineralização/remineralização do esmalte (Dost e Farah, 2013).

A saliva é um fluido oral muito valioso. Mais recentemente tem-se assistido a um crescente interesse pela questão da disfunção salivar, uma vez que esta se pode relacionar com a doença ou como um efeito colateral de alguns medicamentos. A saliva tem-se vindo a tornar particularmente útil como fluido corporal de amostragem sistemática para o diagnóstico médico e pesquisa científica. Consequentemente, é necessário que os médicos tenham uma boa base de conhecimentos sobre o normal fluxo salivar e função (Humphrey e Williamson, 2001).

1.1 – Anatomia e função das glândulas salivares

As glândulas salivares maiores estão localizadas na região da cabeça, as glândulas parótidas estão situadas no espaço entre o canal do ouvido externo e o ramo da mandíbula, estendendo-se em frente da parte posterior da mandíbula. O seu canal excretor (canal de Stensen) corre ao longo do músculo masseter e abre na cavidade oral em frente ao segundo molar superior. As glândulas submandibulares estão localizadas na parte posterior da base da boca, entre os músculos digástricos e a mandíbula, e o seu canal excretor (canal de Wharton) abre no soalho da cavidade oral, por baixo da língua. A glândula sublingual é a mais pequena das três glândulas salivares maiores e situa-se debaixo da língua, na área submentoniana. As suas secreções acedem à cavidade oral através do pequeno canal sublingual de Bertholin que se abre debaixo da língua, anteriormente ao canal submandibular (Aframian e Palmon, 2008; Berk *et al.*, 2005).

As glândulas salivares menores são encontradas no lábio inferior, na língua, no palato mole, porção lateral do palato duro, nas bochechas e na faringe. As glândulas maiores produzem mais saliva do que as glândulas menores, mas a qualidade do conteúdo e o tipo de proteção varia (Humphrey e Williamson, 2001).

Cerca de 90% da saliva total é produzida pelas glândulas salivares maiores (parótidas – 20%, submandibulares – 65% e sublinguais – 7 a 8%) (Figura 2), sendo a restante (10%) produzida pelas inúmeras glândulas salivares menores distribuídas na mucosa oral

(labiais, linguais, bucais e palatinas) quando a produção de saliva não é estimulada (Eveson, 2008; Mese e Matsuo, 2007; Humphrey e Williamson, 2001). Quando a produção de saliva é estimulada, as taxas de fluxo mudam drasticamente bem como as contribuições percentuais de cada glândula, contribuindo a parótida com mais de 50% do total das secreções salivares (Humphrey e Williamson, 2001).

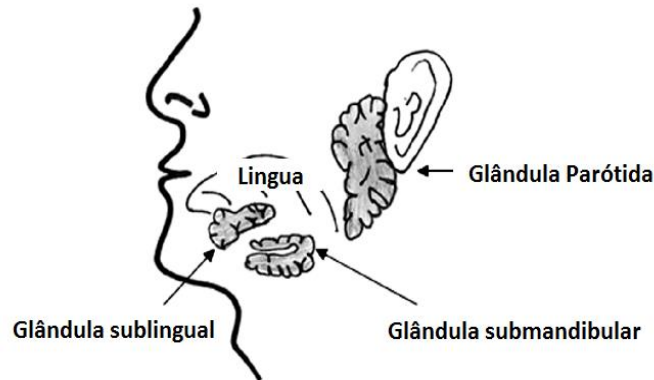


Figura 2 – Esquema representativo da localização das glândulas salivares maiores (adaptada de Aframian e Palmon, 2008).

O fluxo total diário de saliva da glândula submandibular é de cerca de 0,2 a 0,3 mL (Zhang *et al.*, 2014; Chambers *et al.*, 2007). Este fluxo pode diminuir em cerca de 50% durante o sono (Berk *et al.*, 2005). As glândulas parótidas é que produzem a saliva quando estimulada (por exemplo, pela mastigação) (Chambers *et al.*, 2007; Bhide *et al.*, 2009). A estimulação pode levar a um aumento de quatro vezes no fluxo salivar da parótida e a um ligeiro aumento no fluxo da submandibular (Berk *et al.*, 2005).

A unidade de base de secreção das glândulas salivares, o salivão, é composta por dois compartimentos: acinar – composto por células mioepiteliais e acinares que abrem para um lúmen; e canalicular – sistema de canais (intercalados, estriados e excretores) contínuos com o lúmen do ácino (Figura 3). A formação de saliva ocorre em duas fases: a saliva é produzida inicialmente como um fluido isotônico no compartimento acinar, onde a maioria das proteínas (85%) também são produzidas (primeira fase) sendo depois conduzida através do sistema de canais onde as proteínas são segregadas (segunda fase) que inclui um considerável fluxo de eletrólitos (reabsorção de Na^+ e Cl^- ; secreção de alguns K^+ e HCO_3^-). A saliva final que entra na cavidade oral é marcadamente hipotônica (Aframian e Palmon, 2008; Bhide *et al.*, 2009).

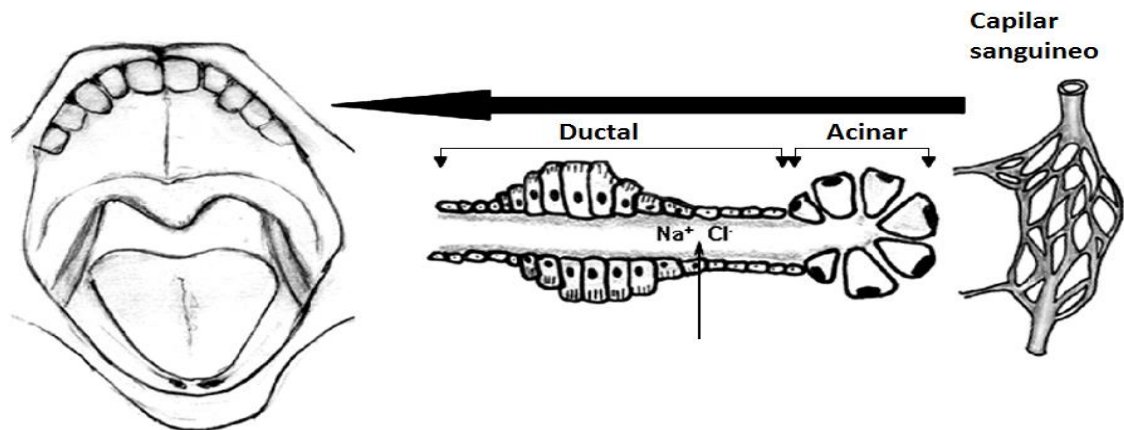


Figura 3 – Ilustração esquemática de formação de saliva (adaptada de Aframian e Palmon, 2008).

As células secretoras acinares, que são divididas em dois tipos: as células serosas produzem um líquido aquoso, rico em proteínas (como a enzima digestiva amilase salivar) e as células mucosas que produzem um fluido mais viscoso que as células serosas, rico em mucinas (proteínas glicosiladas), e ajudam na lubrificação (Mese e Matsuo, 2007; Napeñas *et al.*, 2009; Bartels, 2009; Inoue *et al.*, 2008).

As glândulas parótidas são exclusivamente serosas no Homem (têm células acinares serosas). A saliva segregada por estas glândulas é muito mais rica em água do que a saliva produzida por outras glândulas e para além de ser uma saliva aquosa, é também, fina e rica em amilase. Lesões da parótida resultam, assim, numa saliva muito mais espessa e viscosa. As glândulas submandibulares são glândulas mistas, pois contêm células acinares serosas e mucosas, sendo predominantemente serosas. Estas glândulas são as que fornecem humidade durante a noite para a cavidade oral. As glândulas sublinguais são também mistas, mas com uma secreção principalmente mucosa (Feio e Sapeta, 2005; Zhang *et al.*, 2014; Kaluzny *et al.*, 2014; Mese e Matsuo, 2007; Jensen *et al.*, 2010). As glândulas salivares menores são glândulas mistas, em grande parte compostas por células acinares mucosas, no entanto, as glândulas palatinas são estritamente mucosas, enquanto que as glândulas linguais são estritamente serosas (Mese e Matsuo, 2007; Humphrey e Williamson, 2001).

1.2 – Constituição da saliva

A saliva é um fluido complexo constituído por vários componentes que contribuem para as suas inúmeras funções. Ela contém: água, eletrólitos (sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio, zinco, tiocianato, flúor, bicarbonato e fosfato), proteínas (mucinas, lisozimas, cistatinas, peroxidase, imunoglobulina A, lactoferrinas e histatinas), enzimas (amilases, proteases, lipases, DNase e RNase), produtos nitrogenados (ureia e amónia), lípidos (neutros e polares), componentes antimicrobianos (cistatinas, histatinas, lisozima, lactoferrina, calprotectina, lactoperoxidase, transferrina, mucinas e cromogranina A) e imunoglobulinas (Hanning *et al.*, 2013; Feio e Sapeta, 2005; Aframian e Palmon, 2008; Preetha e Banerjee, 2005; Humphrey e Williamson, 2001; Amerongen e Veerman, 2002; Dodds *et al.*, 2005; Jensen *et al.*, 2003; Dawes, 2008; Bartels, 2009).

Uma grande percentagem da saliva (>99%) é composta por água, proporcionando a lubrificação e conforto para a mucosa oral, e uma pequena percentagem é composta por outros minerais e moléculas - orgânicas (proteínas) e inorgânicas (eletrólitos) - que funcionam como um sistema de defesa natural (Dost e Farah, 2013; Preetha e Banerjee, 2005; Dodds *et al.*, 2005).

1.3 – Função da saliva

Considerando as principais funções da saliva, destacam-se: a lubrificação: proporcionada por mucinas e água ajudam na formação do bolo alimentar, na mastigação e na deglutição, e limpam os tecidos bucais; digestão e sabor: as enzimas digestivas (por exemplo, amilase, nucleases, proteases e lipase) iniciam a digestão dos alimentos e o fluido disponibiliza as moléculas que estimulam as papilas gustativas; Reparação de tecidos moles: mediada por fatores de crescimento (por exemplo, fator de crescimento epitelial, fator de transformação e crescimento, fator de crescimento endotelial) promovem o crescimento de tecido, a diferenciação, e a cicatrização de feridas; a manutenção do equilíbrio ecológico da microflora oral: promovida por agentes antibacterianos múltiplos, antivirais e antimicóticos que equilibram a flora oral e inibem a colonização bacteriana dos dentes e tecidos moles; atividade tampão: os componentes inorgânicos (iões de bicarbonato e de fosfato) e orgânicos (por exemplo, proteínas catiónicas e histatinas) funcionam como tampões do fluido oral, diminuindo o risco de

cárie dentária e neutralizando o refluxo ácido do estômago no esôfago; remineralização: as fosfoproteínas de ligação ao cálcio (por exemplo, proteínas ricas em prolina) promovem a remineralização e o transporte de cálcio e de fosfato para a superfície do esmalte; imunidade inata e humoral: promovida por diversas proteínas salivares, tais como, imunoglobulina A, histatinas, defensinas, proteínas pequenas, citocinas, fatores de crescimento, hormonas e mucinas (Aframian e Palmon, 2008; Hopcraft e Tan, 2010; Cruz *et al.*, 2013; Stookey, 2008; Preetha e Banerjee, 2005; Humphrey e Williamson, 2001; Amerongen e Veerman, 2002; Berk *et al.*, 2005; Olver, 2006; Bartels, 2009; Mese e Matsuo, 2007).

Um grupo de pesquisadores da Universidade de Turku (Finlândia), mostrou que a saliva é capaz de evitar infecções como herpes oral, devido à sua função imunológica. Além disso, uma pesquisa realizada pelo Instituto Pasteur (França) atribuiu ao fluxo salivar propriedades analgésicas, maiores do que os potentes analgésicos opióides como a morfina (Bascones *et al.*, 2007).

Além de humidificar os tecidos da cavidade oral, a propriedade lubrificante da saliva auxilia a formação e deglutição do bolo alimentar, a fala, e a proteção de superfícies orais de abrasão e desgaste (Feio e Sapeta, 2005; Jensen *et al.*, 2010; Bongaerts *et al.*, 2007). A lubrificação contínua da mucosa oral contribui para a sensação de conforto oral (Zhang *et al.*, 2014; Kaluzny *et al.*, 2014). As glicoproteínas da saliva conferem-lhe um caráter viscoelástico organizando-se num filme lubrificante (Preetha e Banerjee, 2005; Cruz *et al.*, 2013). Este filme lubrificante pode ser naturalmente influenciado pela dieta e/ou medicação (Bongaerts *et al.*, 2007). As mucinas também desempenham uma função antibacteriana através da modulação seletiva e da adesão de microrganismos às superfícies dos tecidos orais, o que contribui para o controlo da colonização bacteriana e fúngica (Humphrey e Williamson, 2001).

A saliva é ainda essencial na retenção das próteses removíveis e previne danos dos tecidos causados por agentes mecânicos (Feio e Sapeta, 2005; Napeñas *et al.*, 2009).

A saliva tem a capacidade de manter o pH em níveis adequados (entre 6,5 e 7,4), devido à presença de bicarbonato e outros tampões. Ela protege também o trato gastrointestinal superior, amenizando o eventual refluxo ácido de regurgitação (Mese e Matsuo, 2007; Napeñas *et al.*, 2009; Preetha e Banerjee, 2005; Bascones *et al.*, 2007). O pH salivar e da capacidade de tamponamento pode contribuir para as trocas de iões durante a

remineralização e desmineralização do esmalte, com supersaturação de cálcio e fosfato, a pH 7, e na presença de fluoreto (Cruz *et al.*, 2013). Os iões de fosfato, cálcio e fluoreto ajudam na remineralização dos dentes através da ligação à superfície destes (Preetha e Banerjee, 2005).

A tabela 1 resume as principais funções da saliva em relação aos seus constituintes.

Tabela 1 – Principais constituintes da saliva e suas funções (Amerongen e Veerman, 2002; Jensen *et al.*, 2003; Berk *et al.*, 2005; Turner e Ship, 2007; Bascones *et al.*, 2007; Frost *et al.*, 2006; Glore *et al.*, 2009; Bongaerts *et al.*, 2007; Huq *et al.*, 2007; Thelin *et al.*, 2008).

Funções da saliva	Constituintes
Digestão	Amilase, Protease, Lipase, DNase, RNase
Sabor	Zn ²⁺ , Água
Formação do bolo alimentar	Mucinas, Água
Tampão	Bicarbonato, Fosfato, Proteínas
Proteção contra desmineralização	Mucinas, Ca ²⁺ , Fosfato
Remineralização	Ca ²⁺ , Fosfato
Lubrificação	Mucinas
Antibacteriana	Cistatinas, Histatinas, Lisozima, Lactoferrina, Calprotectina, Lactoperoxidase, Imunoglobulinas, Cromogranina A
Antifúngica	Histatinas, Cromogranina A, Imunoglobulinas
Antiviral	Cistatinas, Mucinas, Imunoglobulinas

Capítulo II – Xerostomia

A palavra "xerostomia" é derivada do grego. Ela vem de "xeros" (secos) e "estoma" (boca). O termo "xerostomia", é assim adequadamente utilizado para descrever a sensação de boca seca relatada pelos pacientes, enquanto que o termo mais correto para referir mudanças apreciáveis na função salivar reduzida é: "hipofunção da glândula salivar" quando ocorre uma redução da taxa de fluxo de saliva (não estimulada - < 0,1-0,2 mL/min, ou estimulada - < 0,4- 0,7 mL/min) ou "disfunção da glândula salivar", para identificar uma alteração fisiológica mais geral na função da glândula salivar. Esta distinção parece ser importante, pois a sensação de boca seca não é sempre acompanhada por uma redução no fluxo salivar (Femiano *et al.*, 2011; Mouly *et al.*, 2007; Hopcraft e Tan, 2010; Bascones *et al.*, 2007; Donat *et al.*, 2004; Valicena, 2001; Davies e Shorthose, 2012; Davies *et al.*, 2010). Assim, a xerostomia ou síndrome de boca seca, é a sensação subjetiva de boca seca, conseqüente ou não da diminuição/interrupção da função das glândulas salivares, que se reflete em alterações quer na quantidade (redução da produção de saliva para cerca de 45-50%), quer na qualidade da saliva (composição alterada).

Embora os doentes que têm uma redução superior a 50% no fluxo salivar geralmente apresentam xerostomia – sendo este o sintoma mais comum de hipossalivação – diversos estudos têm mostrado que a hipossalivação não garante necessariamente a xerostomia. Assim, a xerostomia não está diretamente associada com uma diminuição do fluxo salivar e outras avaliações além do fluxo salivar convencional devem ser realizadas para diagnosticar melhor a condição de xerostomia ou hipossalivação. A xerostomia apesar de não ser considerada uma doença pode implicar a presença de alterações diretamente relacionadas com as glândulas salivares ou ser o resultado de doenças sistêmicas (Napeñas *et al.*, 2009; Valicena, 2001; Shigeyama *et al.*, 2008; Glore *et al.*, 2009; Meyer-Luechel *et al.*, 2007).

A xerostomia foi descrita pela primeira vez por Bartley, em 1868, que estabeleceu uma relação entre os sintomas apresentados pelos pacientes com xerostomia e o seu impacto na qualidade de vida (QdV). A xerostomia pode ter várias origens e é um sintoma muito frequente que tem implicações não só físicas como, também, psicológicas e sociais (Hanning *et al.*, 2013; Femiano *et al.*, 2011; Feio e Sapeta, 2005; Dost e Farah, 2013;

Visvanathan e Nix, 2010; Fox, 2008; Kaluzny *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2014; Brimhall *et al.*, 2013; Hopcraft e Tan, 2010; Jiménez *et al.*, 2009).

É importante ainda estabelecer a diferença entre xerostomia e hipossalialia: na xerostomia subjetiva as propriedades viscoelásticas da saliva estão alteradas de modo que não lubrifica a boca corretamente ou houve uma mudança nos mecanismos de percepção do paciente, enquanto que na hipossalialia os pacientes têm sinais de ressecamento, formação de espuma e encordoamento da saliva. A hipossalialia é uma diminuição objetiva quantificável do fluxo salivar em repouso e do fluxo salivar estimulado e só se observa no caso de lesão dos ácinos glandulares (Coimbra, 2009; Eveson, 2008; Bascones *et al.*, 2007).

Para que um tratamento adequado possa ser instituído de uma forma oportuna, é importante realizar uma avaliação completa do paciente com a boca seca, determinando, se possível, a causa da xerostomia. O paciente com xerostomia que tem hipofunção da glândula salivar está em risco de muitas complicações orais (a persistência ao longo do tempo de baixas taxas de secreção salivar provoca alterações no ambiente oral e afeta os tecidos duros e moles da boca) sendo por isso fundamental instituir medidas preventivas adequadas. Xerostomia também pode ser uma consequência da doença sistêmica sendo o seu reconhecimento uma preciosa ajuda no tratamento (Fox, 2008; Mese e Matsuo, 2007; Hopcraft e Tan, 2010; Donat *et al.*, 2004; Simões *et al.*, 2009).

Xerostomia é uma condição potencialmente debilitante que pode afetar até 1 em cada 5 pacientes oncológicos, verificando-se uma maior prevalência nas mulheres e idosos. Há evidência de que o uso de múltiplos medicamentos podem aumentar o risco de xerostomia (Hopcraft e Tan, 2010).

A xerostomia afeta a população de meia idade e idosa com uma prevalência estimada de 21% e 27% em homens e mulheres, respetivamente. A maior proporção observada no sexo feminino parece estar relacionada com maiores alterações hormonais associadas à gravidez ou menopausa (Feio e Sapeta, 2005; Visvanathan e Nix, 2010; Mcmillan *et al.*, 2006; Bascones *et al.*, 2007).

A sensação de boca seca (xerostomia) tem uma maior incidência no indivíduo com mais de 60 anos (12-40%), chegando a ser três vezes superior à do adulto mais jovem. Não parece estar no entanto relacionada diretamente com o processo normal de envelhecimento, mas sim com algumas doenças crônicas ou tratamentos (efeito secundário da polimedicação) (Oh *et al.*, 2008; Feio e Sapeta, 2005; Silvestre *et al.*, 2009; Brimhall *et al.*, 2013; Eveson, 2008; Jiménez *et al.*, 2009; Bascones *et al.*, 2007; Matear e Barbaro, 2005).

Com a idade, verifica-se a diminuição do tecido epitelial glandular, sendo invadido por tecido adiposo e conjuntivo fibrótico. Numerosos estudos têm investigado o efeito do envelhecimento na secreção das glândulas salivares. Muitos mostram que não há uma diminuição no fluxo de saliva total com o avanço da idade, em indivíduos saudáveis não medicados. No entanto, parece que pode ocorrer uma progressiva redução do fluxo de saliva produzido nas glândulas submandibulares e glândulas salivares menores (Mese e Matsuo, 2007; Eliasson *et al.*, 2009).

Segundo um estudo realizado na Finlândia, estima-se que cerca de 20-30% da população com 20 anos têm xerostomia, o que pode estar na origem de edentulismo precoce devido ao aumento da utilização de antidepressivos, pois a xerostomia está associada a depressão e ansiedade. Estes dados são semelhantes aos dos Estados Unidos da América (EUA) onde até 40% da população também com 20 anos pode ter xerostomia. O alto consumo de antidepressivos e outros medicamentos, bem como bebidas alcoólicas e tabaco podem explicar o aumento de pessoas que sofrem desta condição (Bascones *et al.*, 2007; Shigeyama *et al.*, 2008).

Embora seja difícil quantificar o impacto da xerostomia, estima-se que 30% da população geral sofrerá com esta condição, o que reduz significativamente a QdV. Ainda, admite-se que prevalência de xerostomia na população em geral poderá crescer rapidamente em paralelo com o envelhecimento (Dost e Farah, 2013; Kaluzny *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2014; Eliasson *et al.*, 2009; Givens, 2006; Simões *et al.*, 2009).

A abstenção de tabaco, álcool e condimentos alimentares fortes, a estimulação do arco reflexo (gomas de mascar com sabores ácidos e sem açúcar), ingestão de grandes

quantidades de água e a ingestão de cenouras cruas diariamente também podem aliviar os sintomas da xerostomia.

Este sintoma representa sobre a QdV um forte impacto para os pacientes e a importância da detecção, diagnóstico, tratamento ou prevenção de xerostomia, um estudo que teve como objetivo avaliar o grau de xerostomia e as consequências desta na QdV dos pacientes mostrou que mais de 87,6% dos entrevistados estavam preocupados se tivessem que passar o resto de sua vida com a boca seca (Bascones *et al.*, 2007; Kaluzny *et al.*, 2014).

2.1 – Causas da xerostomia

Várias condições de curto e longo prazo podem interromper a secreção salivar, levando à xerostomia. A xerostomia pode assim resultar de três causas básicas: a) fatores que afetam o centro salivar: problemas psicológicos (stress e ansiedade), jejum frequente, doença de Parkinson, doença de Alzheimer (altera a capacidade de percepção de sensações orais) e menopausa; b) fatores que alteram a estimulação nervosa da saliva: encefalites, tumores cerebrais, tabagismo e a desidratação (resultante da deficiência da ingestão de água, vômitos, diarreia e poliúria), bem como muitos fármacos - destes destacam-se os opióides, os antihistamínicos, os antidepressivos, os antiepilépticos, os ansiolíticos, os anticolinérgicos, os antimuscarínicos e fármacos frequentemente utilizados em cuidados paliativos, sendo esta a causa mais frequente de xerostomia em cuidados paliativos; c) alterações na função da glândula salivar, como consequência de obstrução, infecção (sialodinite), tumores, excisão das glândulas, cálculos (sialolitíase), doenças autoimunes (síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, diabetes mellitus não controlada e lúpus eritematoso sistêmico) e quimioterapia ou radioterapia (RT) realizada no CC&P. A extensão da lesão induzida pela RT depende do volume das glândulas irradiado, em especial das parótidas, da dose total e da técnica utilizada (Oh *et al.*, 2008; Femiano *et al.*, 2011; Feio e Sapeta, 2005; Tschoppe *et al.*, 2011; Dost e Farah, 2013; Ota *et al.*, 2012; Visvanathan e Nix, 2010; Silvestre *et al.*, 2009; Mcmillan *et al.*, 2006; Jiménez *et al.*, 2009; Bartels, 2009).

Estudos clínicos controlados têm demonstrado que um grande número de medicamentos (cerca de 400) afeta a função salivar, provocando secura da boca (Femiano *et al.*, 2011).

A utilização de vários fármacos em simultâneo – polimedicação - pode conduzir à xerostomia (efeito secundário) (Tschoppe *et al.*, 2011; Jensen *et al.*, 2014). Entre os medicamentos que podem causar xerostomia, Sreebny e Schwartz (1996) identificaram cerca de 400 fármacos que agruparam principalmente em anoréticos, anticolinérgicos, antidepressivos, antipsicóticos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antihipertensores e diuréticos (Perotto *et al.*, 2007; Bartels, 2009). Outras classes de fármacos que podem causar xerostomia incluem antieméticos, descongestionantes, analgésicos, antidiarreicos, broncodilatadores e relaxantes musculares esqueléticos. Embora existam muitos fármacos que afetem a quantidade e/ou a qualidade da saliva, estes efeitos não são geralmente permanentes (Bartels, 2009). Perotto e colaboradores verificaram ainda que os principais medicamentos relacionados com a xerostomia eram os antihipertensores, os antidepressivos e os anticonvulsivos (Perotto *et al.*, 2007).

Causas menos comuns da xerostomia parecem ser os: tumores de glândulas salivares, processos infecciosos, distúrbios endócrinos e renais, demência, fibrose cística e amiloidose (depósito de amiloide nas glândulas salivares) (Napeñas *et al.*, 2009; Bartels, 2009).

As condições mais severas, ou seja, que têm maior efeito sobre a taxa de secreção salivar, são a síndrome de Sjögren e os efeitos da RT no paciente de CC&P, sendo a prevalência da xerostomia de quase 100% (Napeñas *et al.*, 2009; Turner e Ship, 2007). Estas duas condições caracterizam-se por uma perda progressiva de células secretoras e assim, um declínio progressivo na produção de saliva (Jensen *et al.*, 2014; Brimhall *et al.*, 2013; Donat *et al.*, 2004). Situações menos severas serão uma consequência da desidratação, do tabagismo e da inflamação ou infeção das glândulas salivares (Coimbra, 2009; Donat *et al.*, 2004). Nas pessoas idosas a causa mais comum de xerostomia é o uso de medicamentos, porque a grande maioria dos idosos estão a ser tratados com pelo menos um medicamento que provoca hipofunção salivar ou devido à toma de numerosos medicamentos simultaneamente (por exemplo, os diuréticos e os medicamentos usados para problemas cardiovasculares) (Turner e Ship, 2007; Donat *et al.*, 2004; Olver, 2006; Matear e Barbaro, 2005; Perotto *et al.*, 2007).

A diminuição do fluxo salivar devido à hipofunção das glândulas salivares pode ser reversível se a causa que a provoca é temporária, tal como um estado de ansiedade,

infecção aguda da glândula salivar, um estado de desidratação ou um efeito colateral de alguns medicamentos. No entanto, se a causa é do tipo crônica, pode levar a uma xerostomia permanente (cerca de 25% da população), tal como se verifica nalgumas anomalias congénitas, infeções, doenças autoimunes, doenças alérgicas, menopausa, RT no CC&P, distúrbios psiquiátricos, doença de Alzheimer, vírus da imunodeficiência humana (HIV), substâncias que causam dependência (álcool, drogas e tabaco) (Bascones *et al.*, 2007; Malchiodialbedi, 2007; Valicena, 2001; Temmel *et al.*, 2005).

A tabela seguinte resume as causas da xerostomia.

Tabela 2 – Principais causas da xerostomia (Oh *et al.*, 2008; Femiano *et al.*, 2011; Feio e Sapeta, 2005; Visvanathan e Nix, 2010; Matear e Barbaro, 2005; Glore *et al.*, 2009)

Doenças	Síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, doença de Parkinson, encefalites, tumores cerebrais, doença Riley-Day, doença Plummer Vinson, doença de Heerfordt, hipertensão, infeção pelo HIV, doenças reumáticas sistémicas, sarcoidose, doença de Alzheimer, fibrose cística, aplasia, tuberculose crónica, cirrose biliar primária, anemia hemolítica, linfoma maligno, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiosite, anemia perniciosa, hipotiroidismo, amiloidose.
Fármacos	Opióides, antihistaminicos, antidepressivos tricíclicos, antiepiléticos, ansiolíticos, anticolinérgicos, antimuscarinicos, anoréticos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, antihipertensores, diuréticos, anticonvulsivos, analgésicos, benzodiazepinas, fenotiazinas, β -bloqueadores, sedativos, descongestionantes, antidiarreicos, broncodilatadores, relaxantes musculares esqueléticos.
Outras	RT e quimioterapia nos pacientes de CC&P, infeções, inflamações, tumores e cálculos nas glândulas salivares, excisão das glândulas salivares, deficiência de vitamina A, menopausa, stress, ansiedade, desidratação, distúrbios neurológicos, senilidade, disfunção sensorial oral, deficiência de ferro, deficiência de ácido fólico, uremia, poliúria, diarreia, respiração pela boca, transplante de medula óssea, distúrbios endócrinos, insuficiência pancreática.

2.2 – Efeitos da xerostomia

A xerostomia pode provocar os seguintes efeitos: dificuldade em falar, mastigar, deglutir (disfagia) e de dormir, cáries dentárias, desmineralização dentária, remineralização dentária diminuída, doença periodontal, infecção da glândula salivar (sialodente), alterações da microflora bucal, sensação de queimação, infecções ou inflamações da mucosa oral, dores de garganta, rouquidão, úlceras na boca, halitose, desidratação da mucosa, lubrificação reduzida, língua dolorosa (glossodinia), aumento da glândula parótida, mucosa oral gretada, inflamação e fissuras dos lábios (queilite), redução das taxas de eliminação de substâncias a partir da boca, alterações do paladar (disgeusia) e intolerância a alimentos picantes (Hanning *et al.*, 2013; Oh *et al.*, 2008; Feio e Sapeta, 2005; Tschoppe *et al.*, 2011; Mouly *et al.*, 2007; Dost e Farah, 2013; Hahnel *et al.*, 2009; Shahdad *et al.*, 2005; Kaluzny *et al.*, 2014; Preetha e Banerjee, 2005; Bartels, 2009).

Num estudo com 70 doentes com xerostomia, 66% relataram ter dificuldade em falar, 51% em deglutir e 31% apresentavam glossodinia. Neste estudo verificou-se ainda que a xerostomia afetava o paladar e estava associada a alterações da microflora bucal (Feio e Sapeta, 2005).

Entre os efeitos secundários mais comuns associados à xerostomia destaca-se a colonização e proliferação microbiana na cavidade oral, desmineralização dentária, remineralização dos dentes diminuída, acumulação de placas e cálculos nos dentes (Figura 4), desidratação da mucosa (Figura 5), redução das taxas de eliminação de substâncias a partir da boca e lubrificação da mucosa oral reduzida. Podem manifestar como desconforto noturno oral, candidíase (Figura 6), cárie dentária (Figura 7), atrofia da mucosa e sensação de queimação, dificuldade de retenção da prótese e do seu uso, dificuldade em falar e engolir e paladar alterado (a saliva não estimula os recetores gustativos) (Shahdad *et al.*, 2005; Abbasi *et al.*, 2013; Brimhall *et al.*, 2013; Kam *et al.*, 2005; Aframian e Palmon, 2008; Napeñas *et al.*, 2009).



Figura 4 – Acumulações de placas e cálculos num paciente com hipofunção salivar severa e xerostomia (Turner e Ship, 2007).



Figura 5 – Mucosa oral seca, vermelha e sensível num paciente com xerostomia (Bascones *et al.*, 2007).



Figura 6 – Candidíase na língua de um paciente com hipofunção salivar e xerostomia (Turner e Ship, 2007).

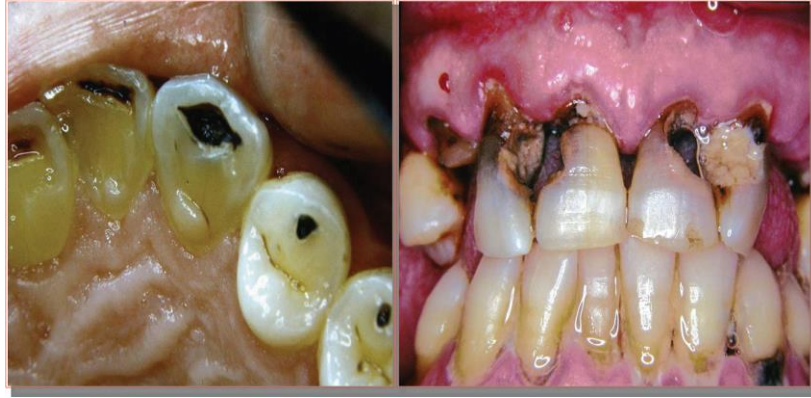


Figura 7 – Cáries cervicais num paciente com xerostomia (Bascones *et al.*, 2007).

Quando a boca está muito seca, a superfície dorsal da língua tem uma tendência especial para gretar e os lábios para descamar (Donat *et al.*, 2004).

Quando a produção de saliva diminui, a capacidade tamponante da saliva fica reduzida e assim o ambiente da cavidade oral fica vulnerável a acidificação, o que para além de determinar mudanças na flora normal (desequilíbrio ecológico) contribuiu para o aumento do número de alguns microrganismos tais como, a *Cândida albicans* (um fluxo salivar inferior a 0,1 mL/min pode causar um aumento na incidência deste fungo) e *Streptococcus mutans* (bactéria gram-negativa). A uma maior proporção destes microrganismos resulta numa maior acidificação do ambiente da cavidade oral, contribuindo assim para a desmineralização do esmalte e progressão de cárie (Roviroso *et al.*, 2005; Chambers *et al.*, 2007; Donat *et al.*, 2004; Frost *et al.*, 2006; Matear e Barbaro, 2005; Bartels, 2009).

A infeção da mucosa oral com *Cândida albicans*, candidíase (Figura 3), afeta ainda a lubrificação dos tecidos orais, diminuindo a higiene oral, favorecendo o aumento do risco de cáries dentárias e da severidade da doença periodontal – a acumulação de placa bacteriana promove a inflamação dos tecidos gengivais e halitose – principalmente em usuários de próteses, podendo resultar em dor oral. A candidíase também pode causar sensação de queimação, glossodinia, glossite e queilite angular (nas áreas em que os lábios estão secos ou gretados). Pacientes com próteses podem ter redução da retenção das próteses, dor e úlceras (Oh *et al.*, 2008; Tschoppe *et al.*, 2011; Mouly *et al.*, 2007; Singh *et al.*, 2011; Perotto *et al.*, 2007; Jensen *et al.*, 2014; Cho *et al.*, 2010; Paranhos *et al.*, 2013; Turner e Ship, 2007; Donat *et al.*, 2004). Um fluxo de saliva não estimulada

superior a 0,16 mL/min parece ser necessário para evitar a cárie (Berk *et al.*, 2005). Os pacientes com xerostomia que consomem muitas vezes bebidas doces e/ou ácidas também apresentam um risco aumentado de desenvolver cáries dentárias (Hopcraft e Tan, 2010).

As queixas mais comuns de pacientes que sofrem de xerostomia incluem desconforto oral, dificuldade para falar, disfagia e disgeusia (diminuição do paladar), descrevem uma sensação de saliva espessa e muitas vezes bebem bastante água (Dost e Farah, 2013; Hopcraft e Tan, 2010). A mastigação de alimentos secos, como biscoitos pode ser muito dolorosa para eles, e o exame físico pode revelar uma mucosa da cavidade oral seca, queilite angular, fissuras na língua e nos lábios, cárie dentária acelerada, candidíase orofaríngea, ou halitose. Estes pacientes podem apresentar perda do paladar, sensibilidade da mucosa aos alimentos ácidos ou picantes, ou perda de apetite e perda de peso (Chambers *et al.*, 2007; Donat *et al.*, 2004; Temmel *et al.*, 2005; Olver, 2006; Glore *et al.*, 2009; Bartels, 2009).

2.3 – Diagnóstico da xerostomia

O objetivo do diagnóstico consiste em proporcionar tratamento o mais precocemente possível minimizando assim os efeitos secundários no paciente que sofre de xerostomia (Feio e Sapeta, 2005; Valicena, 2001).

O diagnóstico da xerostomia é fundamental na história clínica que deve ser exaustiva para identificar os fatores etiológicos possíveis (Feio e Sapeta, 2005; Cho *et al.*, 2010). É necessário, investigar as suas causas e determinar a capacidade de secreção das glândulas salivares (Valicena, 2001). Destacam-se assim três ordens de fatores que será necessário conhecer: a ocorrência de doenças sistêmicas, a medicação e conhecer a história de terapia de radiação (Donat *et al.*, 2004; Valicena, 2001).

São colocadas questões diretamente ao paciente, pretendendo-se averiguar se sente a boca seca, nomeadamente se tem necessidade de molhar a boca, especialmente de noite, se consegue comer uma bolacha sem beber água, se a língua se cola ao céu-da-boca, se ao mastigar a comida adere-se aos dentes e qual a quantidade e frequência de água ingerida diariamente (Feio e Sapeta, 2005; Fox, 2008; Chambers *et al.*, 2007; Jiménez *et al.*, 2009).

Especificamente, as respostas positivas para qualquer uma das seguintes queixas são significativamente associados à xerostomia: boca seca ao comer, necessidade de ingerir líquidos para saborear e engolir alimentos secos, dificuldade em engolir (deglutição), e a percepção de pouca saliva; sensação de secura ao acordar e à noite (Napeñas *et al.*, 2009).

O diagnóstico clínico qualitativo de xerostomia faz-se através observação de sinais clínicos dos quais se destacam a palpação das glândulas salivares, a observação da mucosa oral e sua hidratação (pesquisa de lesões eritematosas), lábios gretados, glossite atrófica, a existência de saliva debaixo da língua, aspeto macroscópico da saliva (alterações de textura – saliva branca, espumosa, fibrosa ou pegajosa) e a identificação de cáries, candidíase oral, dor crónica ou ardência (Feio e Sapeta, 2005; Coimbra, 2009; Jiménez *et al.*, 2009; Donat *et al.*, 2004; Olver, 2006; Bartels, 2009).

Vários métodos foram desenvolvidos para avaliar o nível de secura da boca e desconforto sendo os mais utilizados: a sialografia, a sialoquímica, a sialometria e a cintilografia, a biópsia das glândulas salivares, o ultra-som, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (Kaluzny *et al.*, 2014; Dost e Farah, 2013; Kaluzny *et al.*, 2014; Dost e Farah, 2013; Kaluzny *et al.*, 2014),

A sialografia é uma técnica de imagiologia que envolve a injeção de uma forma retrógrada, de material radio-opaco no interior do sistema ducto salivar, a fim de definir a anatomia das glândulas. Este teste é muito importante para demonstrar a presença de nódulos ou sialectasias, mas tem desvantagens, tais como: a dificuldade da técnica, uma vez que é invasivo e o paciente pode reagir de forma aguda ou crónica, com o material de contraste (Donat *et al.*, 2004; Valicena, 2001; Bartels, 2009).

O sialoquímica detalha a composição da saliva, bem como a sua concentração dos seus componentes (Jiménez *et al.*, 2009; Valicena, 2001). Assim são medidas as concentrações de Na⁺, Cl⁻, amílase e bicarbonato e determinado o pH oral. Esta técnica permite ainda a avaliação da concentração de certas proteínas do sistema imunológico – tais como

imunoglobulinas IgA e IgM – que se encontram frequentemente afetadas em pacientes irradiados (Jiménez *et al.*, 2009).

A sialometria e a cintilografia (método de diagnóstico por imagem da medicina nuclear que permite o estudo da fisiologia dos diversos órgãos) são exames complementares que devem ser realizados a fim de avaliar o envolvimento das glândulas salivares em pacientes com a queixa de boca seca (Liquidato *et al.*, 2006; Donat *et al.*, 2004; Bartels, 2009).

É fundamental medir o fluxo, ou seja, a quantidade de saliva produzida por unidade de tempo (Kaluzny *et al.*, 2014; Valicena, 2001). O fluxo salivar pode ser avaliado por sialometria que mede a quantidade de saliva não estimulada e estimulada (com ácido cítrico) produzida num intervalo de tempo (Jiménez *et al.*, 2009; Valicena, 2001; Olver, 2006; Bartels, 2009), a saliva é recolhida a partir dos orifícios das glândulas salivares (Olver, 2006). A secreção salivar não estimulada é de 0,3 – 0,5mL/min e a estimulada é 1 – 2mL/min, considera-se xerostomia quando o fluxo é, respetivamente $\leq 0,1$ mL/min (saliva não estimulada) e $\leq 0,7$ mL/min (saliva estimulada) (Feio e Sapeta, 2005; Bartels, 2009).

A sialometria é um procedimento relativamente demorado para realizar na prática clínica normal. A medição convencional do fluxo salivar não é possível para pacientes com demência, apoplexia cerebral, transtornos mentais e pessoas idosas acamadas. É assim necessário um método mais adequado para a determinação do fluxo salivar. O *Moisture Checker para Muco* (MCM, Figura 8) é um dispositivo que mede facilmente a humidade oral, útil na triagem de hipossalivação (é pressionado contra as superfícies da mucosa oral), é pequeno, fácil de manusear e pode ser utilizado para pacientes em qualquer condição (Yamada *et al.*, 2005).

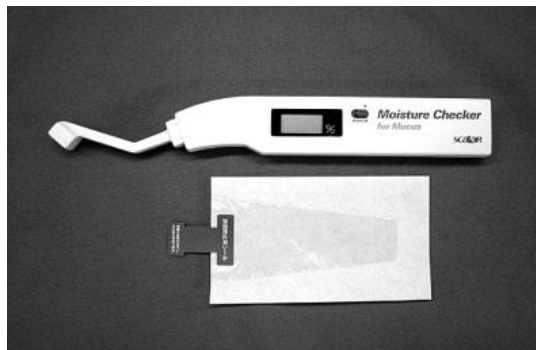


Figura 8 – *Moisture Checker para Muco* (MCM) e a tampa do sensor (Yamada *et al.*, 2005).

A biópsia das glândulas salivares maiores ou menores, permite a detecção da presença de infiltrados inflamatórios, destruição acinar e dilatação dos canais salivares com muco espesso, e por vezes, fibrose (Valicena, 2001; Olver, 2006).

O ultra-som, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada são exames que também podem contribuir para o diagnóstico de doenças das glândulas salivares (Valicena, 2001).

Os questionários realizados, em conjunto com a sialometria, sobre os sintomas relacionados com a boca seca têm sido avaliados usando uma escala visual analógica ou uma escala categórica, a fim determinar o grau de evolução da boca seca e de avaliar os efeitos de tratamentos nos pacientes com boca seca (Cho *et al.*, 2010; Bascones *et al.*, 2007).

2.4 – Tratamento sintomático da xerostomia

O passo mais importante para o tratamento de pacientes com xerostomia é estabelecer o diagnóstico correto (Hopcraft e Tan, 2010).

As opções atuais de tratamento para a xerostomia têm como objetivo, aliviar o desconforto oral, mantendo a boca húmida, e reduzir as lesões resultantes da xerostomia (Hanning *et al.*, 2013; Dost e Farah, 2013; Malchiodialbedi, 2007).

Depois do diagnóstico da xerostomia deve-se tomar medidas profiláticas, corrigir o corrigível e implementar medidas de alívio sintomático (farmacológicas e não farmacológicas), sempre centradas nas prioridades de cada paciente. O primeiro objetivo é, sempre que possível, aumentar a secreção salivar por via fisiológica (preferencialmente), se não por via artificial (Feio e Sapeta, 2005). Assim, torna-se necessário:

- 1) Controlar o uso de medicamentos xerogénicos: eliminar medicamentos que provoquem xerostomia, ou encontrar alternativas, fazendo rotação com outros fármacos, em particular nos idosos;

2) Controlar a doença que deu origem à xerostomia, o que nem sempre é linear e simples, pois muitas das doenças que causam xerostomia não são curáveis;

3) Promover hidratação oral: parte imprescindível do tratamento, quer a nível local, tópico, quer através da ingestão de grandes quantidades de água e de outros líquidos;

4) Tratamento sintomático, que poderá contemplar três estratégias de abordagem:

1 – Tratamento etiológico – inclui medidas gerais ou de apoio para tentar aumentar a produção de saliva - estas medidas são aplicadas principalmente a pacientes da síndrome de Sjögren e a pacientes com os efeitos colaterais da RT no tratamento do CC&P. Alguns pacientes fazem dietas que favorecem um certo grau de desidratação, como no caso de dietas com ingestão reduzida de sal em hipertensos ou estão a tomar diuréticos. Nestes casos deve-se hidratar adequadamente o paciente, bebendo pelo menos dois litros de líquidos por dia. Também é importante evitar o café, o álcool e/ou o tabaco;

2 – Estimulantes salivares: a estimulação das glândulas salivares é ideal quando há alguma função residual das glândulas salivares e pode ser feita com medidas simples, como a realização de refeições mais frequentes, a mastigação de alimentos que necessitam de mastigação vigorosa (por exemplo: cenoura e aipo), a ingestão de refrigerantes ou bebidas ácidas e gomas de mascar com xilitol ou sorbitol (proporciona benefícios imediatos, aumentando o fluxo salivar que ajuda na remoção de restos de alimentos e promove a função de remineralização dos dentes, reduzindo a cárie dentária). Pode-se também usar fármacos que estimulam diretamente as glândulas salivares (sialogogos), como anetoltritione, bromexina, pilocarpina e cevimelina, entre outros;

3 – Substitutos salivares: utilizam-se quando existem situações de boca seca extrema ou a produção de saliva não é estimulada pelos sialogogos (Feio e Sapeta, 2005; Mouly *et al.*, 2007; Visvanathan e Nix, 2010; Abbasi *et al.*, 2013; Hopcraft e Tan, 2010; Turner e Ship, 2007; Donat *et al.*, 2004; Valicena, 2001; Olver, 2006; Bartels, 2009). No entanto, em alguns destes pacientes, pode já não ser possível estimular o fluxo salivar normal, sendo os substitutos da saliva a terapia adequada (Mouly *et al.*, 2007). A inclusão de substitutos da saliva no tratamento de xerostomia deve ser adaptada aos interesses individuais do paciente, preferências e necessidades de saúde oral (Dost e Farah, 2013).

Em casos de xerostomia induzida por fármacos, a ingestão do fármaco que causa a sensação de secura deve ser interrompida ou reduzida, como referido anteriormente. (Femiano *et al.*, 2011; Olver, 2006).

O tratamento de pacientes que desenvolvem xerostomia devido à remoção das glândulas salivares, pacientes com síndrome Sjögren ou alvo de tratamentos como a RT ou quimioterapia (comum nos pacientes com CC&P), inclui fármacos que estimulam a produção de saliva, tais como pilocarpina ou cevimelina (Mouly *et al.*, 2007; Abbasi *et al.*, 2013; Brimhall *et al.*, 2013). A pilocarpina é um agonista do recetor muscarínico e a cevimelina é um agonista colinérgico (análogo da acetilcolina) que estimula seletivamente os recetores muscarínicos M3 (encontrados nas glândulas salivares) e tem uma semivida mais longa, uma duração de ação maior e menos efeitos colaterais que a pilocarpina. Estes dois fármacos foram aprovados nos Estados Unidos para o tratamento sintomático da xerostomia (Chambers *et al.*, 2007; Jbam e Freire, 2006; Olver, 2006; Kagami *et al.*, 2008; Bartels, 2009). Quando a saliva não pode ser estimulada, o uso de lubrificantes orais ou substitutos de saliva são ideais (Shahdad *et al.*, 2005; Silvestre *et al.*, 2009; Mcmillan *et al.*, 2006). As salivas artificiais são substitutos de saliva que agem fundamentalmente com a humidificação e lubrificação da mucosa oral desidratada (Silvestre *et al.*, 2009).

O ácido cítrico, um sialogogo natural que estimula o paladar através de vias eferentes parassimpáticas, a pilocarpina, o betanecol e a cevimelina que agem diretamente sobre os recetores colinérgicos muscarínicos específicos dentro do parênquima da glândula salivar, todos estimulam a secreção de saliva. Os agonistas muscarínicos podem ser responsáveis por vários efeitos colaterais sistémicos, como sudorese, dores de estômago, corrimento nasal, rubor, calafrios, tonturas, fraqueza, micção frequente e transpiração, são, portanto, adequados apenas no tratamento da xerostomia severa (síndrome de Sjögren e outras doenças graves, a quimioterapia, tratamento por radiação, etc.) (Femiano *et al.*, 2011; Simões *et al.*, 2009).

Os sialogogos gustativos ou farmacológicos, como gomas de mascar e pilocarpina estimulam a secreção de saliva e são eficazes em alguns doentes com a função da glândula salivar residual um pouco alterada. No entanto, muitos pacientes apresentam tecido funcional insuficiente para responder aos sialogogos, dependendo de substitutos da saliva. Há uma variedade de substitutos com base aquosa disponíveis, muitos dos quais contêm

polímeros, tais como a CMC ou HEC. No entanto, a eficácia é limitada pela sua curta duração de ação e muitos pacientes relatam uma preferência por goles frequentes de água. Sprays de triéster de glicerol oxigenado são sprays orais que lubrificam a cavidade oral, através da formação de uma película de lípido sobre a mucosa oral e demonstram algum alívio em comparação com sprays aquosos (Hanning *et al.*, 2013; Mouly *et al.*, 2007; Mcmillan *et al.*, 2006; Chambers *et al.*, 2007). Um estudo prospetivo, randomizado e controlado, realizado em pacientes tratados com fármacos psicotrópicos para vários transtornos psiquiátricos e neuropsiquiátricos e em pacientes com xerostomia induzida por fármacos, demonstrou que o tratamento com spray oral de triéster de glicerol oxigenado foi significativamente mais eficaz do que a saliva artificial (substituto de saliva), especificamente na melhoria da secura da boca, dificuldades da fala e gosto (Mouly *et al.*, 2007).

A finalidade dos lubrificantes orais é aliviar o desconforto associado com a xerostomia oral. Os lubrificantes orais usam produtos químicos de alta viscosidade para imitar as propriedades físicas da saliva natural e um dos mais frequentemente utilizados é a CMC, um polímero solúvel em água utilizado vulgarmente na indústria farmacêutica como uma matriz de suspensão. Devido à natureza solúvel em água da CMC, a duração da ação tende a ser limitada e a aplicação frequente do lubrificante é necessária para manter a humidade (Dost e Farah, 2013).

Estudos sobre substitutos de saliva tiveram sucesso variável para a xerostomia. Vários substitutos de saliva foram desenvolvidos sob a forma de géis, pastas dentárias, elixires bucais, sprays baseados em mucina animal, CMC, goma de xantana, lactoperoxidase, e outros. Os substitutos de saliva são limitados pelo alívio de curto prazo, mas esses produtos oferecem algum alívio para os pacientes que não respondem a outras formas de tratamento (Lovelace *et al.*, 2014; Chambers *et al.*, 2007; Jbam e Freire, 2006).

As terapias atuais incluem higiene oral (escovagem, cloroexidina e flúor), antimicrobianos para prevenir a cárie dentária e a infeção oral, substitutos da saliva para aliviar os sintomas e os agentes sialagogos para estimular a saliva (Momm *et al.*, 2005; Kaluzny *et al.*, 2014; Coimbra, 2009; Dirix *et al.*, 2006; Malchiodialbedi, 2007).

Os profissionais de saúde devem avaliar e discutir o problema, proporcionando assim o tratamento mais adequado, com o mínimo de efeitos colaterais indesejáveis e melhorando a QdV (Perotto *et al.*, 2007).

Capítulo III – Xerostomia e doença oncológica

Estima-se que a prevalência da xerostomia seja de 22-26% na população em geral, 54-55% em populações com doença oncológica e de 78-82% em populações com doença oncológica avançada. A xerostomia é na realidade um dos sintomas mais comuns em todos os grupos de pacientes oncológicos (Feio e Sapeta, 2005; Shahdad *et al.*, 2005; Davies *et al.*, 2010), verificando-se que os pacientes que recebem a terapia de radiação são seis vezes mais propensos a desenvolver a xerostomia do que a população em geral (Lovelace *et al.*, 2014; Eveson, 2008).

Em doentes que se encontram em fase avançada de doença oncológica, a xerostomia é frequentemente multicausal (Feio e Sapeta, 2005; Eisbruch *et al.*, 2001). A boca seca tem sido relatada como um sintoma "muito angustiante" em cerca de 30% dos pacientes que morrem de cancro (Shahdad *et al.*, 2005).

A etiologia da disfunção das glândulas salivares que pode conduzir à xerostomia em pacientes oncológicos é muito variável (Tabela 3). No entanto, a causa mais comum neste grupo de pacientes é o tratamento medicamentoso. A disfunção das glândulas salivares está associada a uma variedade de problemas orais bem como a problemas mais generalizados. De facto, a disfunção das glândulas salivares está associada a um impacto negativo e significativo na QdV neste grupo de pacientes (Davies *et al.*, 2010).

Tabela 3 – Causas da disfunção das glândulas salivares em pacientes oncológicos (Davies *et al.*, 2010).

Relacionadas com a doença	Infiltração do tumor (pouco frequente); Síndrome Paraneoplásica (pouco frequente).
Relacionadas com o tratamento	Cirurgia (pouco frequente); RT; Quimioterapia; Terapia biológica (por exemplo: interleucina 2); Doença do enxerto contra o hospedeiro;
Outras causas	Tratamento medicamentoso (mais frequente); Desidratação; Desnutrição; Diminuição da ingestão oral; Diminuição da mastigação; Ansiedade; Depressão; Síndrome de Sjogren; Outras doenças das glândulas salivares; Doenças neurológicas.

Os CC&P e em particular com carcinoma de células escamosas, compreendem um grande número de tumores com diferentes características histológicas e ocorrem em diferentes locais anatómicos, tais como a cavidade oral, a faringe, os seios paranasais, a porção cervical do esófago, a tiróide, a paratiroide, a laringe e as glândulas salivares. Estes cancros são responsáveis por cerca de 5% da incidência global de cancros nos Estados Unidos (Chambers *et al.*, 2004; Rubira *et al.*, 2007). O diagnóstico do CC&P é feito todos os anos a cerca de 30 000 a 40 000 pessoas nos Estados Unidos (Chambers *et al.*, 2007). Este é o sexto tipo de cancro mais comum no mundo, sendo responsável por cerca de 2,8% de todas as neoplasias malignas (Dirix *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2008). A taxa de cura deste cancro é superior a 80% em estádios iniciais e cerca de 30% nos casos de doença localmente avançada (Koukourakis e Danielidis, 2005). Estima-se que 53 640 novos casos de cancro da cavidade oral, faringe e laringe tenham surgido nos Estados Unidos em 2013, resultando em 11 520 mortes.

Os CC&P são geralmente tratados por RT como terapia única ou em combinação com a cirurgia e/ou quimioterapia. A escolha da terapia depende da localização do tumor e de fatores do paciente, tal como o seu estado clínico. Verifica-se que 30% a 40% dos pacientes apresentam doença em estágio inicial, podendo assim ser tratada com cirurgia ou RT. Contudo, mais de 50% dos pacientes apresentam doença avançada e por isso o tratamento inclui frequentemente excisão cirúrgica completa seguida de RT pós-operatória ou com quimioterapia concomitante. Apesar desta abordagem de tratamento, os pacientes têm um prognóstico pobre, com taxas de sobrevivência de 30% a 40%, em 5 anos. A RT, é uma opção de tratamento para tumores malignos e apesar de melhorar as taxas de sobrevivência dos pacientes, é muitas vezes associada a efeitos tóxicos que podem complicar ou interromper o tratamento, sendo que um efeito colateral agudo ou crónico observado regularmente é a xerostomia (Momm *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2011; Shahdad *et al.*, 2005; Vissink *et al.*, 2010; Lovelace *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2013; Dirix *et al.*, 2006; Jensen *et al.*, 2010; Wasserman *et al.*, 2005; Jbam e Freire, 2006; Meyer-Luechel *et al.*, 2007).

Na RT, o agente terapêutico é a radiação ionizante, que promove ionização na zona em que é aplicada, tornando-se eletricamente instável. As radiações ionizantes são vulgarmente divididas em corpusculares e eletromagnéticas. As radiações corpusculares são representadas pelos eletrões, prótons e neutrões, e as radiações eletromagnéticas são interpretadas por fótons, sendo representados por raios X e por raios gama. Na prática clínica, a maior parte dos tratamentos de RT são feitos através da utilização de fótons (Jbam e Freire, 2006).

A fim de expressar a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos, foi proposta uma unidade internacional, o rad (dose de radiação absorvida), ou seja, a diferença entre a radiação aplicada e a que atravessa os tecidos. Recentemente, esta unidade foi substituída por Gray (Gy), que corresponde à quantidade de energia de radiação ionizante absorvida (ou dose) por unidade de massa, ou seja, um joule de radiação absorvido por um quilograma de matéria (J/kg) (Jbam e Freire, 2006).

A RT utilizada no tratamento de CC&P pode induzir o aparecimento de xerostomia durante e após a terapia, pois esta terapia envolve a exposição das glândulas salivares

maiores e menores, afetando quase todos os pacientes com este cancro e sujeitos a esta terapia (Jensen *et al.*, 2010; Rovirosa *et al.*, 2005; Chambers *et al.*, 2004; Jensen *et al.*, 2003). Bonan e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da RT sobre o fluxo salivar, realizando três colheitas salivares, no início, num período intermediário e posteriormente ao tratamento radioterápico. Foi então observado que com o decorrer da RT, ocorreu uma diminuição significativa do fluxo salivar verificada na colheita intermediária, que se manteve após o fim da RT. Concluiu-se assim que há uma redução significativa do fluxo salivar durante e após a RT (Bonan *et al.*, 2003). Alguns estudos indicam taxas de 60 a 90% de xerostomia em pacientes com CC&P tratados com RT, e que se desenvolve logo após o início do tratamento, progredindo durante e persistindo por algum tempo após (Bhide *et al.*, 2009; Davies e Shorthose, 2012).

A RT pode ser administrada em esquemas de curta duração e em esquemas extremamente longos, com duração de várias semanas. A justificativa para aplicações em pequenas frações diárias é baseada na radiobiologia dos "5 Rs": reoxigenação, redistribuição, recrutamento, repovoamento e regeneração (Jbam e Freire, 2006). A terapia de radiação convencional para o tratamento de CC&P, geralmente inclui frações diárias de 1,8 a 2,0 Gy, com doses totais de 50 a 70 Gy ao longo de um período de 5 a 7 semanas. No entanto, vários estudos verificaram que uma dose média de 20 a 40 Gy para pacientes com redução significativa no fluxo de saliva da glândula parótida, pouco influenciava o aumento da função da glândula (Bhide *et al.*, 2009; Davies e Shorthose, 2012). Observou-se um decréscimo de 50% a 60% do fluxo salivar durante a primeira semana, o qual foi reduzido a 20% ao fim de 7 semanas de RT convencional (Lovelace *et al.*, 2014; Shiboski *et al.*, 2007; Dirix *et al.*, 2006; Jensen *et al.*, 2003; Jbam e Freire, 2006).

Cerca de metade dos pacientes tratados para o cancro de faringe referem a presença de xerostomia durante anos após a RT, mas a xerostomia observada em pacientes tratados para o cancro de nasofaringe é mais significativa (Koukourakis e Danielidis, 2005).

Verificou-se que as taxas de fluxo salivar foram mais severamente reduzidas em pacientes com histórico de RT em comparação com pacientes que sofrem de xerostomia causada por doenças ou medicamentos (Olver, 2006). Num estudo em que se compararam três grupos de pacientes com xerostomia - os que sofrem de síndrome de Sjögren, os que

tenham sido medicados com fármacos e os pacientes pós-RT – verificou-se que o último grupo revelou a secura da boca mais grave (Kaluzny *et al.*, 2014). A xerostomia induzida por quimioterapia é menos severa que a induzida por RT, e reversível após o tratamento, contudo, os dois tratamentos combinados provocam complicações mais acentuadas do que quando realizados separadamente (Jensen *et al.*, 2010; Jensen *et al.*, 2010; Jiménez *et al.*, 2009; Valicena, 2001; Bhide *et al.*, 2009). Relativamente à xerostomia induzida por RT, ela pode ocorrer numa percentagem de cerca de 100% em pacientes submetidos a este tratamento, e a xerostomia resultante da quimioterapia é temporária (Chambers *et al.*, 2007; Chambers *et al.*, 2004; Bartels, 2009).

3.1 – Efeitos secundários do tratamento da doença oncológica

Muitos pacientes com CC&P são submetidos a altas doses de RT em extensos campos de radiação, incluindo a cavidade oral, a maxila, a mandíbula e as glândulas salivares. A RT, apesar de ter a vantagem de preservar a estrutura do tecido, provoca muitas reações adversas na cavidade oral. Como as complicações orais decorrentes da RT causam alta morbidade e uma diminuição da QdV, é importante estudar os principais efeitos adversos orais decorrentes da RT (Jbam e Freire, 2006).

A xerostomia pode ocorrer quando as glândulas salivares maiores são incluídas no campo de radiação, pois estas são responsáveis por 90% da produção de saliva, o que em indivíduos saudáveis corresponde a cerca de 1000 a 1500 mL/dia (Chambers *et al.*, 2007; Jensen *et al.*, 2010; Al-Qahtani *et al.*, 2006).

Verifica-se que o fluxo salivar sofre uma redução de cerca de 57% depois de uma semana de RT, 76% após 6 semanas de tratamento e 95% após 3 anos de tratamento (Chambers *et al.*, 2007; Berk *et al.*, 2005). A gama das doses médias que representam o limite para a redução significativa do fluxo salivar, é 26-39 Gy. Recentemente, demonstrou-se que não existe uma dose limite para uma reduzida função da glândula parótida após a RT (Vissink *et al.*, 2010; Jensen *et al.*, 2014; Chambers *et al.*, 2007; Napeñas *et al.*, 2009; Lopes *et al.*, 2006). Contudo, alguns estudos, apesar de usarem um pequeno número de pacientes tratados com RT, indicam que o fluxo salivar é recuperável quando a dose de RT nas glândulas salivares é inferior a 26 Gy (Roviroso *et al.*, 2005; Dodds *et al.*, 2005).

Vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de conhecer melhor os mecanismos dos danos nas glândulas salivares induzidos por radiação. Têm sido propostos pelo menos três mecanismos para explicar os danos nas glândulas salivares induzidos por radiação - um deles será o dano direto ou indireto no ácido desoxirribonucleico (ADN) das células da glândula salivar induzido por radiação, a segunda será a lesão citotóxica nas células irradiadas, e a terceira deverá ser a indução de apoptose. No entanto, como a maioria dos estudos de histopatologia envolve roedores, a resposta observada pode não ser exatamente como a humana (Berk *et al.*, 2005; Bhide *et al.*, 2009). Os danos no ADN induzidos pela radiação ionizante prejudicam a divisão celular adequada, resultando em morte celular ou senescência das células que se tentam dividir (Tschoppe *et al.*, 2011; Momm *et al.*, 2005; Vissink *et al.*, 2010; Jbam e Freire, 2006). Na ação direta, a molécula de ADN é clivada, interferindo no processo de replicação. Sobre o efeito indireto, a água é dissociada nos seus dois iões, H^+ e OH^- , sendo que este último reage com o ADN, interferindo no processo de replicação. Atendendo ao facto de que a água representa a maior parte do conteúdo celular, o efeito indireto é proporcionalmente mais importante do que o direto (Jbam e Freire, 2006). Um estudo demonstrou em pacientes com carcinoma de nasofaringe tratados com terapia de radiação de intensidade modulada, uma associação entre polimorfismos genéticos (gene XRCC3) e o risco de xerostomia induzida por radiação (Zou *et al.*, 2014).

As alterações na quantidade e composição da saliva que ocorrem logo após a RT indicam que as glândulas salivares responderão de forma aguda. Por ordem decrescente de sensibilidade, a glândula salivar mais sensível à RT é a parótida, a submandibular e a sublingual, e seguidamente as glândulas menores. Com a terapia de radiação observa-se um aumento da permeabilidade das células endoteliais dos capilares peritubulares, resultando num edema intersticial. Os canais da glândula são comprimidos, levando à sua obstrução progressiva e conseqüentemente lesões citotóxicas. As lesões citotóxicas provocadas pela radiação sobre as glândulas salivares, conduzem à diminuição da função ou perda das células acinares produtoras de saliva (por apoptose), que, apesar de se regenerarem, não funcionam normalmente devido a danos nos vasos sanguíneos e nos canais (os canais excretores parecem ser relativamente insensíveis à radiação, mas os canais estriados e intercalares têm sensibilidade intermédia) e nervos. Esses defeitos resultam na diminuição do funcionamento celular, em hipofunção salivar e

consequentemente em xerostomia aguda e crónica (Tschope *et al.*, 2011; Momm *et al.*, 2005; Vissink *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2011; Lovelace *et al.*, 2014; Coimbra, 2009; Shiboski *et al.*, 2007; Jiménez *et al.*, 2009; Koukourakis e Danielidis, 2005; Turner e Ship, 2007; Valicena, 2001). A xerostomia aguda parece ser devida a uma reação inflamatória, enquanto que, a xerostomia crónica pode ocorrer meses ou anos após a terapia de radiação (Bartels, 2009).

Os danos provocados pela RT nas glândulas salivares podem ser irreversíveis, dependendo das doses totais de radiação, da duração do tratamento, da idade do paciente, das condições clínicas do paciente e da proporção da glândula atingida. As doses necessárias para provocar destruição das células malignas em geral vão de 40 a 70 Gy. Um estudo em humanos sugere que, doses baixas de radiação (<30 Gy, em frações de 2 Gy) provocam dano reversível, mas na radiação com doses cumulativas (>75 Gy), a degeneração extensa de ácinos é observada juntamente com a inflamação e fibrose no interstício e é irreversível (Vissink *et al.*, 2010; Coimbra, 2009; Shiboski *et al.*, 2007; Lovelace *et al.*, 2014; Momm *et al.*, 2005; Napeñas *et al.*, 2009; Dodds *et al.*, 2005; Valicena, 2001; Jbam e Freire, 2006). Devido à morte das células e à conversão do tecido fibrótico, a função é afetada de forma irreversível, diminuindo a quantidade de saliva produzida (Momm *et al.*, 2005; Jensen *et al.*, 2014; Kam *et al.*, 2005). As formas mais graves e irreversíveis da hipofunção da glândula salivar resultam em danos das células acinares salivares (Tschope *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2011; Mcmillan *et al.*, 2006; Napeñas *et al.*, 2009). Num estudo experimental com macacos Rhesus adultos, a administração de 50-55 Gy de RT fracionada para as parótidas resultou numa redução de até 88% dos ácinos serosos na parótida. A xerostomia crónica está dependente do grau de regeneração de ácinos e do grau de fibrose pós-RT (Koukourakis e Danielidis, 2005). Berk e colaboradores verificaram, que a RT de alta dosagem destruiu quase completamente, quer ácinos serosos, quer ácinos mucosos (Berk *et al.*, 2005). Os ácinos serosos parecem ser mais sensíveis à radiação do que os ácinos mucosos (Valicena, 2001). Num estudo em ratos, que teve como objetivo estudar os danos das glândulas salivares após RT, observou-se que os níveis séricos de amilase aumentaram após o início da RT e atingiram um pico ao fim de 48 h após a radiação, enquanto que os níveis de amilase na saliva deixaram de ser detetados 10 dias após a radiação. Os investigadores atribuíram o aumento da amilase sérica e o declínio da amilase salivar à perda progressiva de células serosas através de apoptose induzida por radiação (Bhide *et al.*, 2009).

Um pequeno aumento na dosagem é suficiente para um aumento significativo na incidência de complicações orais (agudas ou crónicas). As complicações agudas desenvolvem-se durante, ou nas semanas logo após o tratamento, sendo na maioria das vezes reversíveis, enquanto que, as complicações crónicas que se desenvolvem meses ou anos após a RT, são normalmente irreversíveis, levando à incapacidade permanente e à diminuição da QdV. Estas complicações variam com a intensidade de radiação, podendo ser leves, moderadas e graves (Jbam e Freire, 2006).

A tabela 4 descreve as complicações orais, agudas e crónicas, resultantes da RT (Chambers *et al.*, 2004).

Tabela 4 – Efeitos secundários orais provocados pela RT administrada no CC&P (Chambers *et al.*, 2004; Olver, 2006; Bhide *et al.*, 2009).

Agudos	Crónicos
Mucosite oral	Fibrose da mucosa e atrofia
Infeções:	Xerostomia
- Fúngicas	Cáries dentárias
- Bacterianas	Necrose dos tecidos moles
Disfunção das glândulas salivares:	Osteorradionecrose
- Sialadenite	Paladar alterado:
- Xerostomia	- Disgeusia
Paladar alterado	- Ageusia
	Fibrose muscular/cutânea
	Infeções:
	- Fúngicas
	- Bacterianas
	- Virais

A radiação sobre a glândula salivar contribui para alterações salivares quantitativas bem como qualitativas - aumento de lactoferrina, proteínas e cloreto; diminuição da produção de imunoglobulinas salivares – IgA, IgG, IgM, lisozimas e peroxidases; diminuição da atividade da amilase, capacidade tampão e pH; alteração da concentração de cálcio,

potássio, sódio e fosfato; e alterações em 2 das 11 mucinas humanas. O paciente irradiado apresenta assim uma maior predisposição para uma variedade de problemas que se desenvolvem, direta ou indiretamente como resultado da produção de saliva diminuída, como a doença periodontal, cárie dentária e infecções orais por fungos e bactérias (Vissink *et al.*, 2010; Kaluzny *et al.*, 2014; Shiboski *et al.*, 2007; Chambers *et al.*, 2004; Jbam e Freire, 2006).

Rubira e colaboradores ao avaliar o estado de saúde oral em pacientes com CC&P e pós-RT, verificaram que os efeitos da RT persistiam ao longo dos anos, parecendo depender de um conjunto de variáveis que incluem o campo de radiação, o uso de medicação xerostômica, a dose de radiação e do tempo pós-RT. O principal efeito da RT na região da cabeça e pescoço foi a redução do fluxo salivar (Rubira *et al.*, 2007).

Embora o objetivo de irradiação terapêutica seja a destruição das células tumorais, também tem efeitos secundários indesejáveis sobre os tecidos normais. No tratamento do CC&P, os danos provocados pela radiação na mucosa oral, na rede vascular, nos músculos, nos ossos e naturalmente nas glândulas salivares é de particular importância clínica (Shahdad *et al.*, 2005; Vissink *et al.*, 2010; Shiboski *et al.*, 2007; Chambers *et al.*, 2004).

Para quantificar o grau de xerostomia e assim referir os efeitos adversos da quimioterapia e RT, pode ser aplicada uma escala usada internacionalmente (Tabela 5) (Feio e Sapeta, 2005).

Tabela 5 – Quantificação da xerostomia como efeito adverso (Feio e Sapeta, 2005).

Grau 1	Sintomático (saliva espessa ou escassa); sem alterações dietéticas significativas; produção de saliva não estimulada > 0,2ml/min.
Grau 2	Sintomático com alterações significativas da ingestão oral (ingestão de muita água ou uso de outros lubrificantes, dieta limitada a purés e/ou alimentos moles e húmidos); produção de saliva não estimulada entre 0,1 e 0,2ml/min.
Grau 3	Sintomas que levam à incapacidade de se alimentar oralmente; necessidade de administração de fluidos endovenosos; alimentação

	entérica ou parentérica; produção de saliva não estimulada < 0,1ml/min.
--	---

A RT é muitas vezes associada a complicações agudas e de longo prazo, incluindo a xerostomia, e conseqüentemente a mucosite, a dor oral, a disfagia, a rouquidão, o eritema e a descamação da pele (Lovelace *et al.*, 2014; Dirix *et al.*, 2006; Bonan *et al.*, 2003; Chambers *et al.*, 2004; Koukourakis e Danielidis, 2005).

A inflamação da mucosa (mucosite) pode ocorrer como consequência de efeitos diretos da quimioterapia e da RT no tratamento do CC&P em células epiteliais ou como diminuição do efeito protetor da saliva. A descoloração das mucosas precede principalmente a vermelhidão, edema e lesões (Ota *et al.*, 2012; Bonan *et al.*, 2003; Lopes *et al.*, 2006). A mucosite oral é um problema clínico de difícil controle, podendo dificultar a deglutição, a ingestão de alimentos, a higiene oral e a capacidade de comunicação do paciente, muitas vezes obrigando à interrupção da RT com evidente prejuízo no tratamento (Lopes *et al.*, 2006).

Dado que as taxas de secreção salivar diminuem, a saliva torna-se mais viscosa (Figura 9) e o pH diminui. Estas alterações comprometem as funções da saliva, podendo provocar sensação de secura na boca, dor e desconforto; dificuldade com a mastigação, deglutição, fala e dormir; perda do paladar e aumento da incidência de cáries e infecções orais (Figuras 10 e 11) estando associadas a fatores que afetam significativamente a QdV dos pacientes, sendo assim uma consequência direta da xerostomia (Tschoppe *et al.*, 2011; Momm *et al.*, 2005; Shahdad *et al.*, 2005; Vissink *et al.*, 2010; Lovelace *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2014; Shiboski *et al.*, 2007; Jensen *et al.*, 2010). Estes fatores podem levar a uma redução da ingestão alimentar e conseqüentemente perda de peso (Bhide *et al.*, 2009; Meyer-Luechel *et al.*, 2007).

Na realidade, tem sido sugerido que os efeitos secundários da terapia de radiação podem comprometer a QdV mais severamente do que o próprio cancro (Rogers *et al.*, 2010). Chambers e colaboradores estudaram as complicações orais após o tratamento com radiação para cancro orofaríngeo tendo avaliado também a QdV. A boca seca foi a queixa mais comum (95%) e foi considerada moderada ou grave em 70% dos pacientes. A alteração do paladar foi comum (90%) e a fonação foi afetada em 65% dos pacientes. As taxas de cárie dentária aumentaram em 45% dos pacientes e 56% relataram ter problemas

com próteses dentárias. A QdV oral não retornou aos níveis pré-tratamento nos 6 meses seguintes à irradiação (Chambers *et al.*, 2007). Num outro estudo, em que se pretendia relacionar a QdV com a xerostomia durante o período de recuperação após a RT, concluiu-se que em pacientes com xerostomia crônica, a QdV recuperava após a terapia, mas a xerostomia persistia (Ringash *et al.*, 2005). Quando a xerostomia tem expressão aguda, parece que diminui gradualmente após a RT (Koukourakis e Danielidis, 2005). Um outro estudo verificou que em pacientes tailandeses com CC&P e tratados com RT, a diminuição da xerostomia contribuiu para a melhoria significativa da QdV dos pacientes (Lin *et al.*, 2008).

Há uma tendência para diminuição contínua do fluxo salivar durante alguns meses após a RT, devido à degeneração progressiva das glândulas, e a recuperação máxima pode ocorrer a partir de 6 a 12 meses após o tratamento. Foram observadas alterações na composição salivar do paciente pós-irradiação: ligeira diminuição na capacidade de tamponamento de pH, aumento da concentração de proteína, de magnésio, de cálcio e de cloreto de sódio (Valicena, 2001).



Figura 9 – Saliva viscosa num paciente que recebeu RT para tratar CC&P (Aframian e Palmon, 2008).



Figura 10 – Cárie cervical avançada após a RT (Eveson, 2008).

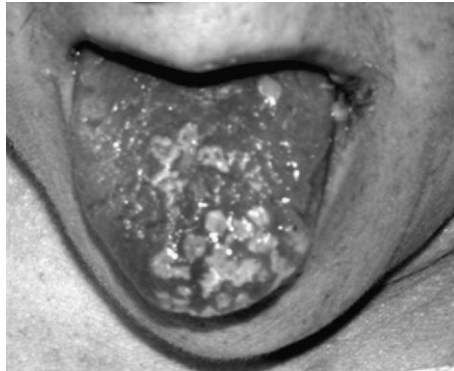


Figura 11 – Infecção na língua provocada por fungos em paciente que recebeu RT para tratar CC&P (Aframian e Palmon, 2008).

3.2 – Tratamento e prevenção da xerostomia na doença oncológica

A terapia da xerostomia ainda é muitas vezes restrita, particularmente em pacientes com CC&P que sofrem de xerostomia induzida por RT (Hahnel *et al.*, 2009; Wasserman *et al.*, 2005; Bhide *et al.*, 2009).

O tratamento sintomático geralmente inclui quatro abordagens: aumento do fluxo de saliva residual, substituição de secreções salivares perdidas, controlo de cárie dentária e medidas específicas, tais como o tratamento de infeções. A atenção meticulosa à higiene oral, acompanhamento regular por um médico-dentista e o tratamento imediato de infeções orais, como a candidíase, é extremamente importante. Vários métodos de tratamento utilizados incluem substitutos de saliva, lubrificantes, estimulantes salivares e acupunctura. Cada um deles tem um grau variável de sucesso (Bhide *et al.*, 2009; Rogers *et al.*, 2010; Tatsuishi *et al.*, 2009; Koukourakis e Danielidis, 2005).

É extremamente importante que os profissionais de saúde estejam familiarizados com as complicações que podem resultar de tratamentos antineoplásicos. O tratamento multidisciplinar é desejável para evitar/minimizar uma série de efeitos secundários, devendo para isso incluir, para além dos médicos, médicos dentistas, terapeutas da fala, nutricionistas e psicólogos (Jbam e Freire, 2006).

Recentes progressos na técnica de RT, que possibilitam uma melhor conformação dos campos, uso de doses hiper-fracionadas e a estimulação concomitante com a pilocarpina são importantes na prevenção da xerostomia (Feio e Sapeta, 2005; Jensen *et al.*, 2010).

Fizeram-se grandes esforços no desenvolvimento de medicamentos radioprotetores para diminuir os efeitos colaterais da RT. Devido à administração da amifostina antes de cada sessão, a função da glândula salivar após a terapia melhorou, reduzindo a gravidade e a duração da xerostomia após o tratamento (Momm *et al.*, 2005; Chambers *et al.*, 2007; Wasserman *et al.*, 2005; Koukourakis e Danielidis, 2005). A amifostina é um composto hidrofílico que é metabolizado pelo metabolito ativo WR-1065. Este metabolito é produzido seletivamente por tecidos normais, tais como as glândulas salivares, devido ao aumento dos níveis de fosfatase alcalina em tecidos normais, em comparação com as células tumorais. O WR-1065 atua como um radioprotetor, agindo como um antioxidante que protege de danos, estruturas celulares, tais como membranas e ADN. Os danos no ADN por radicais livres são a base da citotoxicidade induzida por radiação (Bhide *et al.*, 2009).

Apesar de grandes esforços na área de radioproteção de glândulas salivares, a xerostomia crônica ainda é um problema considerável para a QdV e saúde oral em pacientes com CC&P após RT. Momm e colaboradores sugerem por isso que todos os pacientes devam ser encorajados a testar diferentes compostos de saliva artificial para encontrar a melhor forma de lidar com xerostomia (Momm *et al.*, 2005).

Os estimulantes de recetores muscarínicos colinérgicos na superfície da glândula exócrina (estimulam os recetores muscarínicos M3 encontrados nas glândulas salivares), são usados, em muitos países, como medicamentos para o tratamento de xerostomia induzida por radiação, como o cloridrato de pilocarpina (durante a RT, melhora o fluxo de saliva) e o cloridrato de cevimelina. No entanto, estes fármacos têm efeitos secundários, tais como a disfunção gastrointestinal e transpiração que limitam a sua utilização. Sob estas circunstâncias, a terapia alternativa dada para a boca seca é a utilização de geles ou sprays hidratantes (Momm *et al.*, 2010; Ota *et al.*, 2012; Chambers *et al.*, 2007; Wasserman *et al.*, 2005; Chambers *et al.*, 2007; Koukourakis e Danielidis, 2005; Davies e Shorthose, 2012).

A administração de sialogogos para estimular qualquer função residual das glândulas salivares após a RT é vantajosa, no entanto, a função das glândulas salivares cessa no momento em que deixa de haver administração do sialogogo. Um efeito mais persistente pode ser observado quando a pilocarpina é administrada antes da RT e continua durante a RT (Vissink *et al.*, 2010; Jbam e Freire, 2006). Isto também tem sido verificado com o betanecol, que é capaz de aumentar o fluxo salivar em repouso, logo após o fim da RT, além de diminuir a queixa de xerostomia (Jbam e Freire, 2006).

Num estudo que teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia da pilocarpina e bromexina em melhorar a xerostomia induzida por RT e seus sintomas associados, concluiu-se que a pilocarpina é mais eficaz na melhoria da xerostomia e seus problemas associados, comparativamente com bromexina, embora a utilização desta última também tenha demonstrado ser útil em algumas consequências de RT na região da cabeça e pescoço (Abbasí *et al.*, 2013).

As medidas preventivas a tomar envolvem a proteção das glândulas próximas da zona a irradiar, utilizando placas protetoras. Outra medida preventiva, referida anteriormente, passa pela aplicação de radiação com intensidade modulada que consiste em irradiar a lesão de forma seletiva com intensidade regulada por computador, sem atingir as glândulas salivares maiores (Coimbra, 2009; Shiboski *et al.*, 2007; Nishimura *et al.*, 2005). Esforços recentes têm sido desenvolvidos no sentido de reduzir a gravidade de xerostomia. Estes concentraram-se em técnicas de radiação de intensidade modulada para não irradiar uma parte das glândulas salivares maiores. Os pacientes assim tratados não foram afetados, parcialmente, na produção salivar das glândulas parótidas, e relataram significativamente menos xerostomia em comparação com aqueles que receberam a terapia de radiação convencional (Eisbruch *et al.*, 2001; Jensen *et al.*, 2014).

A RTIM é uma técnica de irradiação bem adequada para o tratamento de CC&P, porque pode adequar uma dose elevada para o volume alvo, preservando a função do tecido de estruturas vizinhas. A RTIM tornou-se largamente aplicada na prática clínica para o tratamento de CC&P para alcançar uma distribuição de dose mais adequada em torno dos alvos e para não irradiar as glândulas salivares, reduzindo desse modo a incidência e gravidade de xerostomia. Muitos estudos têm utilizado a RTIM para avaliar a redução do grau de xerostomia, “poupando” as glândulas salivares mais do que é possível com a RT

convencional. Além disso, alguns estudos que utilizam a RTIM, têm mostrado resultados promissores para o controle local e sobrevida para o CC&P. Um estudo demonstrou que a RTIM isolada para o carcinoma de nasofaringe em estágio inicial mostrou uma melhora significativa na sobrevida, cerca de 10% maior do que com RT convencional 2D. Além disso, os melhores resultados de sobrevivência foram observados usando RTIM ou RTIM pós-operatório em pacientes com cancro na orofaringe e hipofaringe (Wang *et al.*, 2013; Jensen *et al.*, 2010; Rij *et al.*, 2008). Outro estudo comprovou que a RTIM contribuiu para taxas de fluxo salivar significativamente maiores entre os pacientes que receberam esta terapia, em comparação com aqueles que receberam RT conformacional 3D (Shiboski *et al.*, 2007; Dirix *et al.*, 2006; Jensen *et al.*, 2010). Em comparação com a RT convencional, a RTIM pode reduzir a irradiação das glândulas parótidas. Num estudo em que se avaliou a hipótese da RTIM reduzir a incidência de xerostomia severa, concluiu-se que a RTIM reduzia significativamente a incidência de xerostomia, levava à recuperação da secreção de saliva e a melhorias na QdV, sendo esta terapia assim importante no tratamento do cancro de células escamosas da cabeça e pescoço (Nutting *et al.*, 2011). Num outro estudo, verificou-se também que a RTIM diminuiu a xerostomia, melhorando a QdV, verificando-se que pacientes com cancro de laringe relataram menos queixas em comparação com pacientes com cancro de orofaringe (Rij *et al.*, 2008). Ainda, Nishimura e colaboradores, ao compararem o volume das glândulas parótidas com o grau de xerostomia, observaram que o volume das parótidas diminuiu significativamente durante a RTIM (Nishimura *et al.*, 2005).

A utilidade da RTIM e da amifostina na prevenção da xerostomia induzida por radiação é bem estabelecida por um grande número de estudos clínicos. Deve-se ressaltar que estas duas terapias de citoproteção não são competitivas entre si. A RTIM visa reduzir a dose total de radiação para as glândulas parótidas, ao passo que a amifostina reduz os danos biológicos das glândulas salivares, independentemente do nível de dose de radiação. De facto, os dados experimentais suportam uma relação dose/resposta entre a amifostina e a RT. Quanto mais baixa a dose de radiação num tecido, melhor a eficácia protetora de uma certa dose de amifostina, de modo que a combinação da RTIM com amifostina resulta em citoproteção significativa. Esta combinação é benéfica para os pacientes com CC&P (Koukourakis e Danielidis, 2005).

A fim de reduzir ou evitar a xerostomia em pacientes com cancro da nasofaringe para quem a RT é obrigatória, os investigadores usaram várias abordagens, incluindo a

proteção de glândulas salivares com fármacos e a RT conformacional 3D para reduzir a dose de radiação para as glândulas salivares parótidas. No entanto, é extremamente difícil não irradiar as parótidas, bem como outros órgãos críticos, sem comprometer o controle do tumor, utilizando RT convencional para o cancro da nasofaringe, que está rodeado por uma anatomia complexa. Isso torna a RT conformacional 3D, que possui um direcionamento preciso para o alvo em relação aos seus tecidos normais circundantes, uma técnica importante para tratar cancro da nasofaringe. Um estudo examinou a eficácia da preservação da glândula parótida usando RT conformacional 3D em comparação com a RT convencional para pacientes com cancro da nasofaringe. Tanto a dose fornecida às glândulas parótidas e avaliação clínica de xerostomia foram realizadas. Concluiu-se, com este estudo, que a RT conformacional 3D é melhor do que a RT convencional na proteção da glândula parótida. Neste estudo, verificou-se que a idade é um fator que afeta significativamente a secreção salivar: pacientes idosos com cancro da nasofaringe estão mais predispostos a desenvolver xerostomia muito depois da RT. Isso pode estar relacionado com uma capacidade de regeneração diminuída das parótidas irradiadas em pacientes mais velhos do que nos mais jovens (Jen *et al.*, 2005).

Vários métodos de prevenção da xerostomia têm sido estudados, como o transplante de glândula salivar, a RT de intensidade modulada (RTIM) e a terapia com amifostina (Berk *et al.*, 2005; Bhide *et al.*, 2009). Em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, considerou-se a transferência da glândula submandibular para o espaço submental (uma área que pode ser protegida da radiação), sem efeitos prejudiciais sobre as taxas de cura dos tumores. Esta abordagem tem alcançado bons resultados. Num ensaio clínico, foi demonstrada uma nova forma de prevenir a xerostomia induzida por radiação, com a transferência da glândula submandibular que foi significativamente mais eficaz do que a pilocarpina oral. Com base em resultados de experiências com animais, transferiu-se as glândulas submandibulares de 32 pacientes com carcinoma de nasofaringe antes da RT convencional para evitar xerostomia. Após um período de acompanhamento de cinco anos, ficou claro que se conseguiram bons efeitos preventivos, com uma taxa de ocorrência de xerostomia de 15,4% (Zhang *et al.*, 2014; Dirix *et al.*, 2006). Noutro estudo, com o objetivo de verificar se a transferência da glândula salivar submandibular para fora do campo de radiação, antes de iniciar o tratamento, preservava a função da glândula e impedia a xerostomia, observou-se que a transferência cirúrgica da glândula salivar submandibular para espaço submental (fora do campo de radiação) é viável para os

pacientes antes de receber tratamento quimiorradioterápico. Isso preserva a função salivar e impede o desenvolvimento de xerostomia induzida por radiação. Este procedimento de transferência cirúrgica tem o potencial de mudar a forma como se trata atualmente os pacientes com CC&P (Al-Qahtani *et al.*, 2006).

Durante a RT é fundamental fazer uma boa higiene oral, lavando a boca com antissépticos e antifúngicos, para o alívio da sintomatologia relacionada com a xerostomia (Koukourakis e Danielidis, 2005; Olver, 2006).

Capítulo IV – Substitutos de saliva

Nos CC&P tratados com RT, pode haver a destruição das glândulas salivares e, portanto, nestes casos o uso de sialogogos, que estimulam a produção de saliva, para tratar a xerostomia, não é muito útil. Nestas circunstâncias, a melhor abordagem para tratar a xerostomia poderá ser o uso de substitutos de saliva. Estes proporcionam alívio sintomático, limitam os efeitos locais nocivos da xerostomia crônica e preservam a QdV (Chambers *et al.*, 2007).

Estes contêm agentes que têm viscosidade idêntica à da saliva, mantêm os tecidos moles húmidos e também incluem substâncias inorgânicas para retardar a solubilidade do esmalte. São baseados em CMC ou mucinas. Os substitutos de saliva contendo mucinas são geralmente preferíveis em relação à CMC pois têm propriedades reológicas e humectantes superiores (Jensen *et al.*, 2010; Givens, 2006).

Existem vários substitutos de saliva. Moléculas de ligação à água, tais como CMC de sódio ou de mucina foram aprovados, bem como líquidos oleosos ou géis. Nenhum destes têm efeitos secundários graves e todos foram investigados por um longo período de tempo (Momm *et al.*, 2005).

Um substituto de saliva para ser eficaz, tem de responder às forças de uma forma semelhante à saliva, com propriedades viscosas e elásticas superiores, mas ao contrário da saliva natural, um substituto não é continuamente segregado (Hanning *et al.*, 2013).

Emulsões biocompatíveis compostas por óleo, lecitina de soja e água têm sido desenvolvidas para uso potencial como substitutos de saliva. As emulsões foram selecionadas para investigação porque elas combinam uma fase oleosa de lubrificação e uma aquosa, as quais têm mostrado resultados promissores em estudos utilizando triéster de glicerol oxigenado com uma fase aquosa de água. Estas emulsões são o tratamento de escolha em muitos indivíduos com xerostomia (Hanning et al., 2013).

Uma emulsão que consiste em óleo de farelo de arroz, lecitina e água tem aplicação potencial como um substituto da saliva, *in vivo*. As propriedades viscoelásticas das formulações permaneceram em composições que contêm até 50% de água, que é uma consideração importante pois os pacientes de xerostomia são suscetíveis de saborear água continuamente ao longo do dia e também podem ter saliva residual (Hanning et al., 2013).

A fototerapia a laser é um método que pode reduzir os sintomas de xerostomia e elimina a dor, contribuindo para a melhoria da QdV do paciente que sofre de xerostomia (Simões et al., 2009).

O sistema salivador Biosonics SAL é um dispositivo elétrico que estimula o sistema nervoso aferente da boca e garganta, induzindo um aumento da secreção salivar (Valicena, 2001).

A literatura é ambígua em relação à acunpunctura ter um papel no alívio da xerostomia (Jbam e Freire, 2006; Olver, 2006).

Os substitutos de saliva podem melhorar a xerostomia, mas não melhoram os problemas associados a este sintoma, enquanto que, os estimulantes de saliva podem melhorar a xerostomia e também os problemas associados a ela (Davies e Shorthose, 2012; Park et al., 2007).

Um estudo realizado em 2 000 pacientes submetidos a RT para tratamento de CC&P avaliou a eficácia de um creme hidratante oral, usado durante duas semanas, disponível comercialmente (Optimoist – substituto de saliva), em relação à taxa de fluxo salivar, aos sintomas de boca seca relatados pelo paciente, ao pH oral, à microflora oral e à capacidade de deglutição. Os resultados mostraram melhoras significativas na taxa de fluxo salivar

não estimulada, uma redução de colonização por *Cândida albicans* (em 43% dos indivíduos) e uma melhora da xerostomia em 58% dos indivíduos (Givens, 2006).

Kam e colaboradores desenvolveram e testaram um dispositivo intraoral com lubrificantes para utilização no tratamento de xerostomia pós-RT, este superou a maioria dos problemas associados com os sistemas de lubrificação intraorais anteriores (Kam *et al.*, 2005).

A estimulação da capacidade de secreção salivar residual pela acupuntura (terapia alternativa) tem mostrado alguns resultados promissores em pacientes que receberam RT para tratar CC&P (Vissink *et al.*, 2010; Chambers *et al.*, 2007; Berk *et al.*, 2005).

Num estudo que teve como objetivo verificar se o uso do laser (InGaAIP com comprimento de onda 685 nm) poderia reduzir a incidência de xerostomia, concluiu-se que a incidência de xerostomia foi significativamente menor nos pacientes submetidos a RT e laser InGaAIP (Lopes *et al.*, 2006).

4.1 – Saliva artificial

A saliva artificial é geralmente formulada para ser idêntica à saliva natural na composição e nas propriedades biofísicas, mas não estimula a produção de saliva pelas glândulas salivares (Mouly *et al.*, 2007; Preetha e Banerjee, 2005; Bartels, 2009). Por isso, ela deve ser considerada como terapia de substituição em vez de cura (Bartels, 2009). A saliva artificial é assim um substituto de saliva que age como lubrificante, hidratante e agente antimicrobiano. Originalmente eram soluções aquosas iônicas, que têm vindo a tornarem-se mais complexas, com a adição de fluoreto, CMC, mucina, glicoproteínas, péptidos antimicrobianos e antifúngicos em várias combinações. As principais limitações da saliva artificial incluem a curta duração de ação, o sabor indesejável e o custo. Como resultado, muitos pacientes preferem beber água e usar spray ao longo do dia. No entanto, a saliva artificial pode fornecer terapia adjuvante útil em circunstâncias especiais, por exemplo, na hora de dormir e durante viagens aéreas (Chambers *et al.*, 2007).

A “imitação” da saliva natural é difícil, pois ela é complexa e tem muitas funções. Assim, os principais objetivos da saliva artificial são, garantir a lubrificação dos tecidos

orais (por exemplo, a mucina), para aliviar a sensação de boca seca, e para proteger os tecidos dentários de decadência (enzimas com ação antimicrobiana, evitam a colonização de microrganismos e, assim, o desenvolvimento de cárie). A presença de CMC na saliva artificial protege os tecidos moles e a presença de iões como fosfato de cálcio ou fluoretos protegem os tecidos duros dos dentes. As salivas artificiais diferem principalmente na sua substância base, na composição química e na viscosidade, em relação à saliva natural (Hahnel *et al.*, 2009; Silvestre *et al.*, 2009; Eveson, 2008; Jensen *et al.*, 2010; Dirix *et al.*, 2006; Donat *et al.*, 2004; Park *et al.*, 2007). Elas são fabricadas com um pH neutro e contêm eletrólitos que correspondem aproximadamente à saliva normal (Visvanathan e Nix, 2010).

Foram desenvolvidas várias salivas artificiais com ações lubrificantes e de humedecimento da boca, de modo a que estas ações fossem mais duradouras. As salivas artificiais existentes, baseiam-se nos seguintes constituintes: CMC e HEC aumentam a viscosidade, mucinas naturais de porco ou bovino, hidroximetilcelulose (HMC), hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), óleo de colza e de aloé vera, goma xantana, linhaça e óxido de polietileno, sais minerais, tais como cálcio, fosfato e iões de fluoreto, agentes conservantes tais como metilparabeno ou propilparabeno, agentes aromatizantes e afins (Bartels, 2009).

Existem sob várias formulações: spray, colutório, drageias e gel.

Em Portugal existe apenas uma formulação em spray baseada em CMC (Glandosane-spray). Deve ser usada frequentemente, antes e depois das refeições, devendo humedecer toda a mucosa e, também, formando-se uma camada líquida sob a língua. Habitualmente são necessárias administrações frequentes, por vezes de hora a hora. A saliva artificial contendo mucina parece ter efeito mais longo. No entanto num estudo em que esta foi usada contra placebo, ambos em spray, não foi encontrada diferença. Num estudo em que foram usados sucessivamente vários tipos de saliva artificial e de pastilhas de mascar, embora a todos fosse reconhecida uma melhoria da sintomatologia, os doentes preferiram as gomas de mascar (Feio e Sapeta, 2005; Momm *et al.*, 2005; Hahnel *et al.*, 2009; Shahdad *et al.*, 2005; Visvanathan e Nix, 2010; Kaluzny *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2010; Olver, 2006; Meyer-Luechel *et al.*, 2007).

Park e colaboradores compararam a viscosidade e molhabilidade (formação de filme) entre soluções de mucinas de animais e saliva humana. A eficácia das propriedades reológicas das soluções de mucinas de animais foi objetivamente confirmada, indicando um papel vital para uma função oral adequada, bem como o desenvolvimento de salivas artificiais eficazes (Park *et al.*, 2007).

Alguns estudos sugerem que as preparações à base de mucinas animais ficam mais tempo na boca e, portanto, devem/podem ser aplicadas com menos frequência. Estas salivas devem ter um pH neutro e eletrólitos de flúor. As salivas artificiais que têm CMC são muito viscosas (pode reduzir a sua capacidade de lubrificação) e contêm minerais, e as que contêm HMC são pouco viscosos (Malchiodialbedi, 2007; Valicena, 2001).

A MUC5B (mucina 5B) e MUC7 (mucina 7) são duas mucinas existentes na saliva humana – a MUC5B contribui para a viscosidade e a MUC7 para a fibrosidade. O aumento da viscosidade por adição de mucinas purificadas à saliva artificial melhora os sintomas de pacientes com xerostomia. Para a saúde oral, a MUC5B e a MUC7 não estão apenas relacionadas com a reologia, mas também com propriedades bioquímicas fisiologicamente interessantes - tem sido relatado que a MUC5B apresenta uma maior afinidade para a hidroxiapatite e que o complexo MUC7-sIgA liga-se a agentes patogénicos (Inoue *et al.*, 2008).

As salivas artificiais preparadas com sais, tais como cloreto de potássio, sódio, magnésio, cálcio, fósforo e flúor, têm como principal objetivo a remineralização dos tecidos duros (Valicena, 2001). Quase nenhuma das salivas artificiais disponíveis no mercado contêm as enzimas que estão presentes na saliva humana (Temmel *et al.*, 2005).

No que se refere à eficácia da saliva artificial relativamente à xerostomia, foi demonstrada uma redução significativa no número de queixas relacionadas com a boca seca em pacientes que sofrem de xerostomia severa (Oh *et al.*, 2008).

Recorrendo a um questionário detalhado, Oh e colaboradores (2008) avaliaram em pacientes com boca seca, os efeitos a curto prazo da saliva artificial à base de CMC e verificaram melhorias significativas nos sintomas relacionados com a boca seca, tais como secura da boca à noite ou ao acordar, secura da boca em outros momentos do dia e

efeito de secura bucal na vida diária, após o uso de saliva artificial à base de CMC, sugerindo que saliva artificial à base de CMC diminuiu o desconforto dos doentes durante dia e noite. A sua QdV também pode aumentar após o uso de saliva artificial à base de CMC. Pode argumentar-se que a saliva artificial à base de CMC não foi suficiente para resolver os sintomas de boca seca, porque a saliva artificial à base de CMC não alterou os sintomas de secura da boca durante a mastigação e verificou-se dificuldades em engolir os alimentos de forma significativa. A saliva artificial baseada em CMC tem significativamente melhores efeitos em pacientes com boca seca muito grave, cuja capacidade funcional da glândula salivar foi severamente comprometida. No geral, a saliva artificial baseada em CMC demonstrou efeitos moderados sobre a redução de sintomas e comportamentos relacionados com a boca seca, e estes efeitos foram associados com menor potência secretora residual das glândulas salivares (Oh *et al.*, 2008; Dost e Farah, 2013; Temmel *et al.*, 2005).

Oh e colaboradores (2008) mediram a taxa de fluxo salivar e a humidade oral para demonstrar se o uso de saliva artificial poderia melhorar os sintomas de secura oral. Tem sido sugerido que a taxa de fluxo salivar seja usada como um dos parâmetros a considerar na seleção da melhor saliva artificial para um paciente (Oh *et al.*, 2008).

A partir da análise dos estudos clínicos, verifica-se que, em alguns doentes após a terapia de radiação, as salivas artificiais parecem aliviar significativamente os sintomas da xerostomia e hipossalivação. No entanto, os dados recolhidos a partir da revisão de estudos que tratam da avaliação laboratorial e desempenho clínico das salivas artificiais no tratamento da xerostomia e hipossalivação induzida por radiação são bastante duvidosos. Pode-se concluir que, salivas artificiais baseadas em mucinas produzem melhor desempenho clínico e de laboratório do que salivas artificiais com base em CMC. Um estudo concluiu que a saliva artificial contendo mucina é benéfica para os pacientes que sofrem de xerostomia induzida por radiação ou que têm síndrome de Sjogren, em comparação com uma saliva artificial baseada em CMC, devido a um melhor aperfeiçoamento da atuação oral, a uma viscosidade idêntica à da saliva natural e a um tempo de retenção mais longo na mucosa oral, resultando numa menor quantidade de aplicação necessária por dia. Mas por vezes a saliva artificial contendo mucina é pouco aceite por alguns pacientes pelo facto de conterem mucina de origem animal (Tschoppe

et al., 2011; Mouly *et al.*, 2007; Shahdad *et al.*, 2005; Visvanathan e Nix, 2010; Vissink *et al.*, 2010; Valicena, 2001).

Outro estudo também testou a saliva artificial à base de CMC e a saliva artificial à base de mucina, comparando a composição, a capacidade de formação de filmes e a viscosidade. A saliva à base de CMC, apresentou valores intermédios de viscosidade e não formou filmes em contacto com superfícies hidrofóbicas. A saliva à base de mucina apresentou o dobro da viscosidade da saliva natural e formou filmes em superfícies hidrofóbicas, sendo as preferidas dos doentes (Coimbra, 2009).

Uma grande desvantagem comum no uso de salivas artificiais é a curta duração do alívio que elas fornecem. Os pacientes podem preferir o uso frequente de água, não sendo um bom substituto da saliva. Além disso, as salivas artificiais não substituem a proteção antibacteriana e imunológica de saliva e, portanto, não excluem a necessidade de atendimento odontológico regular e higiene bucal adequada.

Estes resultados indicam que é necessária uma análise mais aprofundada e extensa sobre o desempenho de salivas artificiais (Hahnel *et al.*, 2009; Valicena, 2001).

Se a xerostomia é grave, uma saliva artificial em gel com propriedades viscosas pode fornecer alívio durante a noite, enquanto que uma saliva artificial com propriedades menos viscosas, que se assemelha a saliva natural é recomendada durante o dia. Se xerostomia é moderada, uma saliva artificial com baixa viscoelasticidade será melhor (Kaluzny *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2010; Dirix *et al.*, 2006; Valicena, 2001; Olver, 2006; Park *et al.*, 2007).

Se a secura oral é um problema contínuo, o fabrico de próteses com reservatórios ou câmaras para a saliva artificial é sugerido para um fornecimento contínuo de saliva, embora estas próteses não devem ser usadas durante a alimentação (Mese e Matsuo, 2007).

Existem diferenças na disponibilidade (comercialização) de salivas artificiais em diferentes partes do mundo. As salivas artificiais baseadas em mucinas são mais frequentemente utilizadas na Europa do que nos EUA, sendo que nestes a saliva artificial mais usada é composta por CMC, algumas vezes adicionada de mucopolissacarídeos.

Além disso, é possível que os indivíduos sejam relutantes em usar substitutos da saliva com base em mucinas porcina ou bovina, por razões religiosas ou outras, o que complica ainda mais a escolha da saliva artificial ideal (Hahnel *et al.*, 2009; Coimbra, 2009; Eveson, 2008).

4.2 – Exemplos de saliva artificial

Para a maioria dos pacientes, o alívio considerável da xerostomia pode ser alcançado através de salivas artificiais assim, devem ser dadas diferentes salivas artificiais por um período de tempo. Isso vai ajudar a encontrar, individualmente, a melhor maneira de lidar com a xerostomia, por combinação (por exemplo, um spray no trabalho e um gel à noite) (Momm *et al.*, 2005; Vissink *et al.*, 2010). Momm e colaboradores (2005) avaliaram, em pacientes com CC&P submetidos a RT e com xerostomia, a eficácia de quatro produtos de saliva artificial comuns: (1) Aldiamed gel (Biomedica, Rodgau, Alemanha), contendo Aloe vera (gel); (2) Glandosane spray (pharm célula, Hannover, Alemanha), contendo CMC de sódio (carmelose); (3) óleo de colza (óleo pressionado por Brändle, Alemanha, e preenchido em frascos de spray em Freiburg University Clinic, Alemanha, óleo); (4) saliva medac spray (medac, Wedel, Alemanha), contendo mucina extraída do estômago de porco (mucina) (Momm *et al.*, 2005). Os resultados mostraram que os diferentes pacientes preferiram tratamento com salivas artificiais diferentes – o facto dos pacientes terem vidas diferentes parece influenciar a forma como lidam com a xerostomia - alguns pacientes, por exemplo, que têm de falar muito no seu trabalho, beneficiam mais com um spray que os ajuda rapidamente a lidar com o problema da fala, enquanto outros preferem compostos com um efeito duradouro durante a noite, resultando num sono melhor (Momm *et al.*, 2005).

A saliva artificial designada “saliva natura” (SN; medac, Alemanha) contém cálcio, fosfatos, e fluoretos, sendo uma solução com uma saturação de fosfato de octacálcico de 2,0 a um pH de 5,95. O “Glandosane” (G; pharm celular, Hanover, Alemanha) é um substituto de saliva desmineralizado, foi testado na sua forma pura (fármaco original). Os substitutos da saliva, como o “Glandosane”, que contém ácidos e uma quantidade relativamente baixa de cálcio e fosfatos, demonstraram desmineralização *in vitro*. As salivas artificiais podem provocar desmineralizações de tecidos dentários. Coimbra (2009) testou os efeitos de algumas salivas artificiais na dentina, tendo verificado que o

“Glandosane” e o “Biotène” provocam a perda de minerais e o desenvolvimento da profundidade das lesões de cárie. Por outro lado, o “Oralube” possibilitou um aumento da mineralização e a diminuição da profundidade das lesões de cárie. Têm sido realizados vários estudos comparativos entre estas salivas artificiais e as pastilhas de sorbitol, verificando-se que as preferências eram aleatórias e os efeitos pouco duradouros e subjetivos. As conclusões dos vários estudos são no sentido de cada paciente experimentar e utilizar o produto que se revelar mais efetivo (Coimbra, 2009).

Tem-se verificado que as salivas artificiais comercialmente disponíveis à base de CMC (por exemplo, “Glandosane”), mostram um alto potencial de desmineralização *in vitro*. Foi realizado um estudo com o objetivo de determinar os efeitos de salivas artificiais à base de CMC com diferentes concentrações em cálcio e fosfato. Foram testados quatro produtos recomendados para pacientes com xerostomia e disponíveis no mercado - “bioXtra mouth rinse” (Butler, Kriitel Alemanha), “Aldiamed mouthgel” (Biomedica, Rodgau, Alemanha), “Aldiamed mouth rinse” (Biomedica) e “Paroex” (Butler) – aos quais foi duplicada a quantidade de CMC (20 g/L) e concluiu-se que as propriedades remineralizantes de salivas artificiais à base de CMC podem ser melhoradas através do aumento das concentrações de cálcio e de fosfato (Meyer-Luechel *et al.*, 2007).

Três estudos avaliaram géis contendo HPMC aplicados após a radiação de 2 semanas, cinco vezes por dia, durante 4 semanas após o tratamento de radiação. Os géis de HPMC mostraram potencial de reduzir a xerostomia, e a redução do desconforto oral foi relatada como sendo mais pronunciada em relação ao gel de CMC. Não foram observadas alterações na secreção de saliva não estimulada e estimulada em resposta à utilização de gel de HPMC ou CMC (Jensen *et al.*, 2010).

Dois estudos avaliaram géis de HEC aplicados por períodos de 2 a 4 semanas em pacientes previamente tratados por irradiação na região da cabeça e pescoço. Foi relatado que o gel de HEC diminuiu significativamente a xerostomia e foi ligeiramente superior ao gel de poliglicerilmetacrilato (PGM) em reduzir a xerostomia (Jensen *et al.*, 2010).

Alguns estudos demonstraram que o gel de CMC foi ligeiramente inferior ao gel de PGM, ao óxido de polietileno, e ao extrato de semente de linhaça na redução de xerostomia, enquanto que o spray de CMC foi igualmente eficaz em relação ao spray de

mucina (extraído do estômago de porco), ao spray de aloe vera e gel de óleo de colza (Jensen *et al.*, 2010).

Três estudos avaliaram o fluido de linhaça usado 3 semanas após irradiação e descobriu-se que ele reduz a xerostomia. Além disso, observou-se que o efeito teve tendência a aumentar com o tempo, aumentando a utilização do fluido (durante um período de 3 semanas), e que o fluido de linhaça foi preferido em relação ao fluido de CMC (Jensen *et al.*, 2010).

Três estudos avaliaram um spray de mucina por um período de 3 meses após a RT na região da cabeça e pescoço. Uma diminuição em xerostomia foi observada em dois estudos, enquanto que o terceiro estudo comparou um spray de mucina com um colutório de pilocarpina, e verificou-se uma redução da xerostomia inferior com o spray de mucina em relação ao colutório de pilocarpina. O colutório de pilocarpina é destinado a estimular o fluxo salivar e o spray de mucina utiliza-se para aliviar a secura oral em pacientes que não respondem a uma terapia de estimulação. Além disso, não houve diferença no potencial de redução da xerostomia quando o spray de mucina foi comparado com o spray de CMC, o gel de aloé vera, e o spray de óleo de colza. Assim, o gel de aloé vera e o spray de óleo de colza também pode aliviar a xerostomia (Jensen *et al.*, 2010).

Estão comercialmente disponíveis salivas artificiais à base de mucina gástrica de suíno e também de mucina submaxilar bovina (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, EUA), tal como a “Saliva Orthana” (Orthana Kemisk Fabrik, Kastrup, Dinamarca), uma saliva artificial à base de mucina gástrica de suíno (Bhide *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2007).

Num estudo em que foi avaliado um spray à base de goma de xantana em comparação com um placebo, de composição semelhante mas sem goma, verificou-se que ambos reduziam a xerostomia induzida por radiação, no mesmo grau (Jensen *et al.*, 2010). Conclui-se assim, que esta saliva artificial tem pouco efeito relacionando com outras salivas artificiais (Chambers *et al.*, 2004).

Jensen e colaboradores observaram que o uso de PGM conduzia a uma redução estatisticamente significativa no número de queixas relacionadas com a secura oral em

pacientes que sofriam de xerostomia severa quando comparados com pacientes com xerostomia moderada (Jensen *et al.*, 2010).

O efeito lubrificante de algumas salivas artificiais foi descrito com uma maior duração na cavidade oral, isto é, as salivas artificiais contendo linhaça têm uma duração de 58 minutos, as que contêm CMC têm uma duração de 31 minutos, e as que contêm óxido de polietileno têm uma duração até 2 horas (Jensen *et al.*, 2010).

Se a xerostomia for severa, a aplicação de uma saliva artificial em forma de gel pode proporcionar alívio durante a noite. Durante o dia, deve-se usar uma saliva artificial com propriedades menos viscosas que se assemelham à saliva natural com base em, por exemplo, ácido acrílico, goma xantana, ou mucina, podem proporcionar alívio. Se a xerostomia é moderada, as salivas artificiais com uma viscoelasticidade muito baixa, tal como as baseadas em CMC, HPMC, e mucina, ou baixas concentrações de goma de xantana e ácido poliacrílico, são indicadas, suplementadas por um gel para proporcionar um alívio durante a noite ou em outros períodos de grave secura oral. Na xerostomia ligeira, pouco alívio é de se esperar a partir da utilização de salivas artificiais (Jensen *et al.*, 2010).

O uso de gel de HEC melhora a xerostomia, principalmente a nível da mastigação, da deglutição, da fala e do sabor, e o gel de HPMC melhora a deglutição e o sabor. Além disso, estes parâmetros mostraram melhoria durante a aplicação do fluido de linhaça, quando comparados com o fluido de CMC. Por outro lado, noutro estudo não se verificou que nem o spray de HPMC, nem o spray de CMC influenciassem significativamente a QdV relacionada com a xerostomia, mais propriamente com a mastigação, deglutição, fala, boca seca à noite e ao acordar, e o sabor. Nessa linha, nem o spray de CMC, nem o spray de mucina, nem o spray de óleo de colza ou gel de aloé vera foram demonstrados para aliviar as dificuldades relacionadas com a mastigação e o sabor, enquanto que os efeitos da xerostomia sobre a fala e a qualidade do sono foram melhorados por todos estes compostos. Ao olhar para subgrupos de pacientes, um estudo sobre o spray de PGM relatou que queixas relacionadas com xerostomia melhoraram em pacientes que sofrem de xerostomia severa em comparação com pacientes com xerostomia moderada, e os pacientes mais velhos têm maior benefício com o spray de mucina do que os pacientes mais jovens com relação à qualidade do sono. O uso de gel de HEC demonstrou melhorar

significativamente a QdV relacionada com a xerostomia, incluindo as restrições da vida social, as atividades diárias, a mastigação, o gosto, o desconforto oral, e o nível de humor (Jensen *et al.*, 2010).

O spray microgel foi desenvolvido como um produto hidratante para a boca seca causada pelo tratamento do cancro (RT). Este spray contém glicerina, goma de gel e glicosiltrealose, que foram selecionados por triagem para componentes com efeito protetor sobre as células. Num estudo, foram avaliados os efeitos e utilidade deste produto. Os resultados mostraram que o spray microgel aumentou a sobrevivência de células *in vitro*. O spray microgel melhorou significativamente os sintomas da boca seca durante a noite e ao acordar, em pacientes com boca seca causada pelo tratamento do cancro. Uma avaliação mais detalhada dos efeitos do spray de microgel em boca seca exige um ensaio clínico com um grupo de controlo e um maior número de indivíduos. No entanto, o produto teve uma ação protetora contra a morte celular em células da mucosa oral seca, melhorou os sintomas da boca seca e apresentou alta tolerabilidade em pacientes que receberam o tratamento do cancro. Aproximadamente 80% dos sujeitos ficaram satisfeitos com a utilização do spray microgel, o que sugere que o produto tem elevada tolerância para os pacientes com sintomas orais. A duração do efeito deste produto tem sido indicado como sendo cerca de 30 a 60 minutos, embora isto dependa dos pacientes e dos sintomas individuais (Ota *et al.*, 2012).

A marca “Xerostom”, composta de diferentes formas de dosagem tópica, entre as quais, spray bucal, creme dental e colutório bucal, contém uma combinação de óleo de oliva extra virgem, betaína e xilitol. Esta combinação é responsável pela redução estatisticamente significativa dos sintomas de dor, ardor e desconforto para comer ou falar. Esses bons resultados devem-se à combinação de anti-inflamatórios, propriedades bacteriostáticas e hidratantes de óleo de oliva extra virgem, e propriedades antiirritantes e hidratantes de betaína (extrato natural de beterraba), que são adicionados a propriedades de tampão, que retorna o pH ácido a um pH neutro (pH fisiológico) (Bascones *et al.*, 2007).

Num estudo em que se avaliou diversas salivas artificiais - gel aloé vera, spray CMC, spray de mucina do estômago de porco e óleo de colza - verificou-se que os sintomas de boca seca após a RT melhoraram, mas não foram no entanto descritas melhorias

significativas quanto à dificuldade de engolir durante a refeição nem na dificuldade com degustação (Ota *et al.*, 2012)

Silvestre e colaboradores desenvolveram um estudo com o objetivo demonstrar a melhoria proporcionada por uma nova saliva artificial em forma de spray contendo uma solução aquosa de sais minerais, o xilitol e o ácido cítrico, nos pacientes idosos com boca seca. Verificaram que a referida saliva artificial em forma de spray se revelou simples de usar, clinicamente eficaz, proporcionando a estes pacientes alívio imediato dos sintomas da boca seca e assim, saúde e conforto oral (Silvestre *et al.*, 2009).

O “gel Biotène Oral Balance tópico” e o “creme dental Biotène” são dois produtos Laclede que contêm enzimas (lisozima, lactoperoxidase, lactoferrina, glicose oxidase) e componentes antibacterianos - o uso diário destes produtos foi associado a melhorias no fluxo salivar, conforto oral e controlo de microrganismos e quando comparados com o gel de CMC e o creme dental Oral-B, os pacientes preferiram ainda os produtos Laclede em comparação com o gel placebo CMC, relatando melhorias significativas na boca seca em repouso e sob estimulação. No entanto, estes produtos têm um pH baixo - 5,5 - e portanto, podem constituir uma preocupação para a desmineralização do esmalte (Lovelace *et al.*, 2014; Bartels, 2009).

O “gel Oral Balance” demonstrou constituir um tratamento paliativo que melhora a QdV do paciente, pois é eficaz no alívio dos sintomas de xerostomia e, não tem efeitos secundários conhecidos. Este gel contém enzimas com propriedades antimicrobianas, no entanto, nenhuma ação antimicrobiana oral tem sido demonstrada nos pacientes, provavelmente porque o tempo de permanência do gel é relativamente curto, antes de ser engolido. Devido a isto, o seu efeito lubrificante é de curta duração. Assim, têm vindo a ser desenvolvidos dispositivos intraorais com reservatórios, permitindo a libertação lenta da saliva artificial na boca do paciente. Os resultados sugerem que o “gel Oral Balance” foi eficaz em melhorar os aspetos da saúde oral com a libertação lenta. Contudo, a libertação lenta de gel através do dispositivo intraoral não melhorou a QdV, provavelmente por causa do desconforto relacionado com o dispositivo durante a função, ao passo que somente o gel reduziu a gravidade dos sintomas da xerostomia e foi, em geral, o tratamento de escolha (Mcmillan *et al.*, 2006; Kam *et al.*, 2005).

Matear e Barbaro (2005) investigaram a eficácia do gel “Biotène Mouthwash” e do “gel Oral Balance”. Embora as diferenças entre os produtos terapêuticos não foram medidas, a maioria dos pacientes preferiram o “gel Oral Balance”. Este gel comercialmente disponível é um produto Biotène que contém glicose e enzimas (referidas anteriormente). Estas enzimas combinam com tiocianato de potássio, presente na saliva, para produzir o íão hipotiocianato que inibe o crescimento e a produção de bactérias formadoras de placa. Assim, o “gel Oral Balance” não atua apenas como um lubrificante oral, mas também pode, potencialmente, restaurar o sistema de proteção natural da boca, repondo a importante capacidade antimicrobiana que a saliva confere (Matear e Barbaro, 2005).

O “spray Xialine”, é uma saliva artificial à base de polímero contendo goma de xantana e fluoreto de sódio incluído para a mineralização. Lovelace e colaboradores identificaram marcada melhoria para o sintoma “boca seca e saliva pegajosa” após a utilização de “Xialine” bem como de placebo. No entanto, a taxa de resposta não mostrou diferenças na xerostomia entre os grupos. Num estudo separado, comparando quatro salivas artificiais diferentes, verificou-se que todas melhoraram os sintomas de xerostomia, não havendo no entanto, diferenças significativas entre si. Esta falta de significância estatística entre as várias salivas artificiais sugere que a preferência do paciente desempenha o maior papel no sucesso deste tipo de tratamento (Lovelace *et al.*, 2014).

Num estudo em que foram avaliadas as preferências de pacientes - tratados com RT para o CC&P e com xerostomia – relativas a saliva artificial (“spray Xialine”) *versus* goma de mascar, verificou-se que a goma de mascar foi preferida. O “spray Xialine” melhorou problemas como a fala e percepção do paladar nestes pacientes, contudo, o facto dos participantes preferirem a goma de mascar pode ter várias razões: a eficácia da goma no alívio da sede foi maior, o que pode ser um efeito de capacidade estimulante da saliva pela goma. A saliva artificial provavelmente tem um funcionamento mais curto e a utilização de goma de mascar pode atrair menos atenção em público do que a pulverização, podendo ainda ser transportada mais facilmente. Têm-se desenvolvido por isso projetos no sentido de criar uma garrafa para aumentar a facilidade de uso do “spray Xialine”. As diferenças de intensidade de sabor a mentol nas duas terapias podem ter também influenciado as preferências (Bots *et al.*, 2005).

O “Xialine 1”, o “Xialine 2” e o “Saliveze” são três exemplos de salivas artificiais. O “Xialine 1” e o “Xialine 2” baseiam-se em goma de xantana e o “Saliveze” é baseado em CMC. A composição destas salivas artificiais é a seguinte: “Xialine 1” – goma xantana, cloreto de potássio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, dipotássio ortofosfato de hidrogénio e metil p-hidroxibenzoato; “Xialine 2” – goma xantana, cloreto de potássio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, dipotássio ortofosfato de hidrogénio e metil p-hidroxibenzoato; “Saliveze” – CMC de sódio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, dipotássio ortofosfato de hidrogénio, potássio ortofosfato dihidrogénio, fluoreto de sódio, sorbitol, metil p-hidroxibenzoato e “spirit” de limão. Em termos de viscosidade e tensão superficial destas três salivas artificiais, verificou-se que eram pouco idênticas à saliva natural (Preetha e Banerjee, 2005).

A necessidade de modificação de salivas artificiais existentes é essencial para serem parecidas com a saliva natural. Possíveis adições poderiam ser os fosfolipídios de superfície, conhecidos por estarem presentes na saliva, e/ou mucina, a superfície da proteína ativa predominante de saliva natural (Preetha e Banerjee, 2005).

Conclusão

É importante haver uma boa produção de saliva, quer em quantidade, quer em qualidade. As diversas funções que a saliva desempenha dependem dos seus constituintes. A saúde oral depende da boa produção da saliva pelas glândulas salivares.

Existem diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento de xerostomia. Um deles é o tratamento com radiação a que muitos pacientes que sofrem de doença oncológica têm de ser submetidos e em particular os que sofrem de CC&P pois a radiação atinge frequentemente as glândulas salivares, danificando-as. A xerostomia pode estar associada a vários sintomas com diversas intensidades mas comprometendo sempre a saúde oral.

É fundamental fazer um bom diagnóstico da xerostomia para realizar o tratamento mais adequado. Nos pacientes que sofrem de xerostomia induzida pela RT, o tratamento pode consistir no uso de estimulantes da saliva. Contudo, se as glândulas salivares foram danificadas não produzindo saliva, o tratamento passará pelo recurso a substitutos de saliva - estes proporcionam alívio sintomático, limitam os efeitos locais nocivos da xerostomia e preservam a QdV. Um exemplo de um substituto de saliva é a saliva artificial.

Várias salivas artificiais têm sido desenvolvidas, apresentadas sob várias formulações (spray, colutório, drageias e gel) e sempre com o ideal de se aproximarem o mais possível da saliva humana. O paciente deve experimentar várias salivas artificiais de forma a encontrar a melhor para a sua circunstância. A principal desvantagem descrita na utilização de saliva artificial está relacionada com a curta duração do alívio dos sintomas, havendo por isso a necessidade de ser aplicada várias vezes ao dia. A saliva artificial baseada em mucinas parece ser mais benéfica precisamente devido ao maior tempo de retenção na mucosa oral e assim a uma ação mais eficaz e a menor quantidade de aplicação por dia.

Bibliografia

Abbasi, F., Farhadi, S. e Esmaili, M. (2013). Efficacy of pilocarpine and bromhexine in improving radiotherapy-induced xerostomia. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 7(2), pp. 86-90.

Aframian, D. J. e Palmon, A. (2008). Current status of the development of na artificial salivar gland. *Tissue Engineering*, 14(2), pp. 187-198.

Al-Qahtani, K., *et alii* (2006). The role of submandibular salivary gland transfer in preventing xerostomia in the chemoradiotherapy patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101(6), pp. 753-756.

Amerongen, A. V. e Veerman, E. C. (2002). Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Diseases*, 8, pp. 12-22.

Bartels, C. L. (2009). Xerostomia information for dentists-helping patients with dry mouth. *RD Online Dental Education*, pp. 1-15.

Bascones, A., *et alii* (2007). Conclusiones del simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre “Xerostomia. Síndrome de boca seca. Boca ardiente”. *Avances en Odontoestomatología*, 23(3), pp. 119-126.

Berk, L. B., Shivnani, A. T. e Small, W. (2005). Pathophysiology and management of radiation-induced xerostomia. *The Journal of Supportive Oncology*, 3(3), pp. 191-200.

Bhide, S. A., *et alii* (2009). Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, prevention and treatment. *Clinical Oncology*, 21, pp. 737-744.

Bonan, P. R., *et alii* (2003). Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras*, 17(2), pp. 156-160.

Bongaerts, J. H., Rossetti, D. e Stokes, J. R. (2007). The lubricating properties of human whole saliva. *Tribol Lett*, 27, pp. 277-287.

Bots, C. P., *et alii* (2005). The management of xerostomia in patients on haemodialysis: comparison of artificial saliva and chewing gum. *Palliative Medicine*, 19, pp. 202-207.

Brimhall, J., Jhaveri, M. A. e Yepes, J. F. (2013). Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist*, 33(3), pp. 123-127.

Chambers, M. S., *et alii* (2004). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head & Neck*, 26, pp. 796-807.

Chambers, M. S., *et alii* (2007). Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 68(4), pp. 1102-1109.

Chambers, M. S., Rosenthal, D. I. e Weber, R. S. (2007). Radiation-induced xerostomia. *Head & Neck*, pp. 58-63.

Cho, M. A., *et alii* (2010). Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. *Journal of Oral Rehabilitation*, 37, pp. 185-193.

Coimbra, F. (2009). Xerostomia-etilogia e tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(3), pp. 159-164.

Cruz, J. C., *et alii* (2013). Salivary characteristics and dental caries. *JADA*, 144(5), pp. e31-e40.

Davies, A. N. e Shorthose, K. (2012). Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *The Cochrane Collaboration*, pp. 1-9.

Davies, A., *et alii* (2010). Salivary gland dysfunction ('dry mouth') in patients with cancer: a consensus statement. *European Journal of Cancer Care*, 19, pp. 172-177.

Dawes, C. (2008). Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *JADA*, 139(2), pp. 18S-24S.

Dirix, P., Nuyts, S. e Bogaert, W. V. (2006). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*, 107(11), pp. 2525-2534.

Dodds, M. W., Johnson, D. A. e Yeh, C. (2005). Health benefits of saliva: a review. *Journal of Dentistry*, 33, pp. 223-233.

Donat, F. J., Jordá, L. M. e Mihi, V. M. (2004). Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med Oral*, 9, pp. 273-279.

Dost, F. e Farah, C. S. (2013). Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. *Australian Dental Journal*, 58, pp.11-17.

Eisbruch, A., *et alii* (2001). Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 50(3), pp. 695-704.

Eliasson, L., Birkhed, D. e Carlén, A. (2009). Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Archives of Oral Biology*, 54, pp. 263-267.

Eveson, J. W. (2008). Xerostomia. *Periodontology 2000*, 48, pp. 85-91.

Feio, M. e Sapeta, P. (2005). Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Med Port*, 18, pp. 459-466.

Femiano, F., *et alii* (2011). A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(1), pp. e15-e20.

Fox, P. C. (2008). Xerostomia: recognition and management. *American Dental Hygienists Association*, pp.1-7.

Frost, P. M., *et alii* (2006). Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Diseases*, 12, pp. 57-62.

Givens, E. (2006). Update on xerostomia: current treatment modalities and future trends. *Oral Medicine, Oral Diagnosis*, pp. 99-101.

Glore, R. J., Spiteri-Staines, K. e Paleri, V. (2009). A patient with dry mouth. *Clinical Otolaryngology*, 34, pp. 358-363.

Hahnel, S., *et alii* (2009). Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia – a review. *Support Care Cancer*, 17, pp. 1331-1343.

Hanning, S. M., *et alii* (2013). Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with xerostomia – viscoelastic properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 456, pp. 560-568.

Hopcraft, M. S. e Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55, pp. 238-244.

Humphrey, S. P. e Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, 85(2), pp. 162-169.

Huq, N. L., *et alii* (2007). A review of the salivary proteome and peptidome and saliva-derived peptide therapeutics. *Int J Pept Res Ther*, 13, pp. 547- 564.

Inoue, H., *et alii* (2008). Rheological properties of human saliva and salivary mucins. *J Oral Biosci*, 50(2), pp. 134-141.

Jbam, B. C. e Freire, A. R. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 72(5), pp. 704-708.

Jen, Y., *et alii* (2005). Parotid gland-sparing 3-dimensional conformal radiotherapy results in less severe dry mouth in nasopharyngeal cancer patients: A dosimetric and clinical comparison with conventional radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 75, pp. 204-209.

Jensen, D. H., *et alii* (2014). Mesenchymal stem cell therapy for salivary gland dysfunction and xerostomia: a systematic review of preclinical studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117(3), pp. 335-342.

Jensen, S. B., *et alii* (2003). Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*, 11, pp. 207-225.

Jensen, S. B., *et alii* (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*, 18, pp. 1061-1079.

Jensen, S. B., *et alii* (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer*, 18, pp. 1039-1060.

Jiménez, E. G., *et alii* (2009). Xerostomia: diagnóstico y manejo clínico. *Rev Clín Med Fam*, 2(6), pp. 300-304.

Kagami, H., Wang, S. e Hai, B. (2008). Restoring the function of salivary glands. *Oral Diseases*, 14, pp. 15-24.

Kaluzny, J., *et alii* (2014). Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment – evidence based up to 2013. *Otolaryngologia Polska*, 68, pp. 1-14.

Kam, A. Y. L., *et alii* (2005). A preliminary report on patient acceptance of a novel intra-oral lubricating device for the management of radiotherapy-related xerostomia. *Clin Oral Invest*, 9, pp. 148-153.

Koukourakis, M. I. e Danielidis, V. (2005). Preventing radiation induced xerostomia. *Cancer Treatment Reviews*, 31, pp. 546-554.

Lin, S. C., *et alii* (2008). Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy, and validation of the Taiwanese

version of the xerostomia questionnaire. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36(2), pp. 141-148.

Liquidato, B. M., Soler, R. C. e Filbo, I. B. (2006). Evaluation of the concordance of sialometry and salivary glands scintigraphy in dry mouth patients. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 72(1), pp. 116-119.

Lopes, C. O., Mas, J. R. e Zângaro, R. A. (2006). Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. *Radiol Bras*, 39(2), pp. 131-136.

Lovelace, T. L., *et alii* (2014). Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, pp. 1-13.

Malchiodialbedi, G. (2007). La xerostomía en el Síndrome de Sjögren. Tratamientos paliativos. Revisión bibliográfica actualizada. *Acta Odontológica Venezolana*, 45(2), pp. 1-10.

Matear, D. W. e Barbaro, J. (2005). Effectiveness of saliva substitute products in the treatment of dry mouth in the elderly: a pilot study. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 125(1), pp. 35-41.

Mcmillan, A. S., *et alii* (2006). Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. *Oral Oncology*, 42, pp. 842-848.

Mese, H. e Matsuo, R. (2007). Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 34, pp. 711-723.

Meyer-Lueckel, H., Chatzidakis, A. J. e Kielbassa, A. M. (2007). Effect of various calcium/phosphates ratios of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on mineral loss of bovine enamel in vitro. *Journal of Dentistry*, 35, pp. 851-857.

Momm, F., *et alii* (2005). Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 181(4), pp. 231-236.

Momm, F., *et alii* (2010). Xerostomie – verbesserte linderung durch ein spray mit pflanzlichen polysacchariden. *HNO*, 58(7), pp. 680-685.

Mouly, S. J., *et alii* (2007). Efficacy of a new oral lubricant solution in the management of psychotropic drug-induced xerostomia. *J Clin Psychopharmacol*, 27(5), pp. 437-443.

Napeñas, J. J., Brennam, M. T. e Fox, P. C. (2009). Diagnosis and tratment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 97, pp. 76-83.

Nishimura, Y., *et alii* (2005). Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancers treated with IMRT. *Jpn J Clin Oncol*, 35(7), pp. 375-379.

Nutting, C. M., *et alii* (2011). Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Funding Cancer Research UK*, 12, pp. 127-136.

Oh, D. J., *et alii* (2008). Effects of carboxymethylcellulose (CMC)-based artificial saliva in patients with xerostomia. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37, pp. 1027-1031.

Olver, I. N. (2006). Xerostomia: a common adverse effect of drugs and radiation. *Australian Prescriber*, 29(4), pp. 97-98.

Ota, Y., *et alii* (2012). Evaluation of a moisturising micro-gel spray for prevention of cell dryness in oral mucosal cells: an *in vitro* study and evaluation in a clinical stting. *European Journal of Cancer Care*, 21, pp. 728-734.

Paranhos, H. F., *et alii* (2013). Complete denture biofilm after brushing with specific denture paste, neutral soap and artificial saliva. *Brazilian Dental Journal*, 24(1), pp. 47-52.

Park, M. S., *et alii* (2007). Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva. *Oral Diseases*, 13, pp. 181-186.

Perotto, J. H., *et alii* (2007). Prevalência da xerostomia relacionada à medicação nos pacientes atendidos na área de odontologia da UNIVILLE. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia*, 4(2), pp. 16-19.

Preetha, A. e Banerjee, R. (2005). Comparison of artificial saliva substitutes. *Trends Biomater Artif Organs*, 18(2), pp. 178-186.

Rij, C. M., *et alii* (2008). Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life. *Radiation Oncology*, 3(41), pp. 1-10.

Ringash, J., *et alii* (2005). Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 61(5), pp. 1403-1407.

Rogers, S. N., Johnson, I. A. e Lowe, D. (2010). Xerostomia after treatment for oral and oropharyngeal cancer using the university of Washington saliva domain and a xerostomia-related quality-of-life scale. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 77(1), pp. 16-23.

Rovirosa, A., *et alii* (2005). Recomendaciones clinicas del Grupo Español de Tratamiento Conservador del Cáncer de Cabeza y Cuello (GETCOCACU) para la prevención y la terapêutica de la xerostomía radioinducida. *Oncología*, 28(6), pp. 267-274.

Rubira, C. M., *et alii* (2007). Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res*, 21(3), pp. 272-277.

Shahdad, S. A., *et alii* (2005). A double-blind, crossover study of Biotène Oralbalance and Bioextra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *European Journal of Cancer Care*, 14, pp. 319-326.

Shiboski, C. H., *et alii* (2007). Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(3), pp. S66.e1-S66.e19.

Shigeyama, C. *et alii* (2008). Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106(6), pp. 833-839.

Silvestre, F. J., Mínguez, M. P. e Suñe-Negre, J. M. (2009). Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14(1), pp. E8-E11.

Simões, A., *et alii* (2009). Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjögren's syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*, 29(3), pp. 134-137.

Singh, Y., *et alii* (2011). Management of a post-radiotherapy xerostomic patient – a case report. *Gerodontology*, 29, pp. e1172-e1175.

Stookey, G. K. (2008). The effect of saliva on dental caries. *JADA*, 139(2), pp. 11S-17S.

Tatsuishi, Y., *et alii* (2009). Human salivary gland stem/progenitor cells remain dormant even after irradiation. *International Journal of Molecular Medicine*, 24, pp. 361-366.

Temmel, A. F., *et alii* (2005). Taste function in xerostomia before and after treatment with a saliva substitute containing carboxymethylcellulose. *The Journal of Otolaryngology*, 34(2), pp. 116-120.

Theelin, W. R., *et alii* (2008). The oral mucosa as a therapeutic target for xerostomia. *Oral Diseases*, 14, pp. 683-689.

Tschoppe, P., *et alii* (2011). Design of a randomized controlled double-blind crossover clinical trial to assess the effects of saliva substitutes on bovine enamel and dentin *in situ*. *BMC Oral Health*, 11(13), pp. 1-12.

Turner, M. D. e Ship, J. A. (2007). Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *JADA*, 138(9), pp. 15S-20S.

Valicena, M. (2001). Manejo terapéutico del paciente con xerostomía. *Acta Odontológica Venezolana*, 39(1), pp. 1-22.

Vissink, A., *et alii* (2010). Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(4), pp. 983-991.

Visvanathan, V. e Nix, P. (2010). Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract*, 64(3), pp. 404-407.

Wang, Z., *et alii* (2013). Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head & Neck*, pp. 1-7.

Wasserman, T. H. *et alii* (2005). Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 63(4), pp. 985-990.

Yamada, H., *et alii* (2005). Preliminary results of moisture checker for Mucus in diagnosing dry mouth. *Oral Diseases*, 11, pp. 405-407.

Zhang, X., *et alii* (2014). Clinical observation of submandibular gland transfer for the prevention of xerostomia after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized controlled study of 32 cases. *Radiation Oncology*, 9(62), pp. 1-8.

Zou, Y., *et alii* (2014). XRCC3 polymorphisms are associated with the risk of developing radiation-induced late xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulation radiated therapy. *Jpn J Clin Oncol*, 44(3), pp. 241-248.