Luís Filipe Machado da Conceição

SALIVA ARTIFICIAL EM ONCOLOGIA

Faculdade de Ciências da Saúde

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Porto, 2016

SALIVA ARTIFICIAL EM ONCOLOGIA

Luís Filipe Machado da Conceição

SALIVA ARTIFICIAL EM ONCOLOGIA

Faculdade de Ciências da Saúde

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Porto, 2016

Luís Filipe Machado da Conceição

SALIVA ARTIFICIAL EM ONCOLOGIA

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

_____

(Luís Filipe Machado da Conceição)

Abreviaturas

ARA II – Antagonistas dos recetores da angiotensina II

CMC - Carboximetilcelulose

DNA - Deoxyribonucleic acid

Gy - Gray

HIV – Human immunodeficiency virus

IgA – Imunoglobulina A

IgM – Imunoglobulina M

IgG – Imunoglobulina G

IECAs – Inibidores da conversão da angiotensina

IMRT – Intensity modulated radiotherapy

MUC5B – Mucina 5B

MUC7 – Mucina 7

OMS – Organização Mundial de Saúde

RER – Retículo endoplasmático rugoso

RT - Radioterapia

Resumo

A saliva é um importante fluido biológico resultante de secreção de glândulas exócrinas: as glândulas salivares. Apresenta uma grande complexidade na sua constituição, e é responsável pela lubrificação e hidratação da cavidade oral, manutenção da integridade do esmalte, regulação da homeostase, início do processo digestivo e proteção da mucosa oral.

A falta de saliva na cavidade oral provoca uma sensação de secura na boca denominada de xerostomia. Essa sensação pode estar ou não associada a uma hipofunção salivar e os sintomas associados permitem classificar a xerostomia consoante o seu grau de severidade.

No tratamento do cancro da cabeça e do pescoço por radioterapia, a xerostomia surge como uma das complicações mais frequentes devido a uma hipofunção salivar, resultante da incidência de radiação nas glândulas salivares, a qual provoca uma alteração na composição e fluxo normais de saliva.

O tratamento utilizado no caso de hipofunção salivar severa é a utilização de saliva artificial, cuja função é mimetizar o mais possível o comportamento da saliva natural.

A xerostomia severa também pode ser diminuída se forem adotadas medidas de prevenção adequadas como uma higiene oral rigorosa, aplicação de radiação de forma a poupar as glândulas salivares, proteção de radiação e estimulantes da produção de saliva.

A terapia genética e a terapia com células estaminais são tratamentos que se encontram em desenvolvimento e que poderão reverter casos de xerostomia severa, por restabelecimento da função salivar nas glândulas salivares.

Abstract

Saliva is an important biological fluid, secreted by exocrine glands: the salivary glands. Being of great complexity in its constitution, it is mainly responsible for lubricating and hydrating the oral cavity, maintaining the enamel integrity, homeostasis regulating, beginning of the digesting process and protecting the oral mucosa.

Lack of saliva in oral cavity is responsible for abnormal dryness of the mouth, normally known as xerostomia. The mouth dryness sensation sometimes results from a salivary gland hypofunction and the usual symptoms can be associated do the degree of the hypofunction severity.

In head and neck cancer treatment radiotherapy, xerostomia is one of the most frequent patient's complaints due to hiposalivary gland dysfunction, which is caused by radiation incidence in salivary glands.

In severe salivary gland hypofunction, the most common treatment is artificial saliva, which is intended to mimic natural saliva.

Severe xerostomia can also be diminished, if prevention measures are applied, like a strict oral hygiene, radiation techniques to spare salivary glands, radiation protection of salivary glands and the use of salivary stimulants.

Gene therapy and stem cell therapy are being developed and will eventually revert severe xerostomia, by reestablishing salivary function.

Agradecimentos

Ao longo deste caminho para a realização da dissertação, é importante mencionar e agradecer o contributo de algumas pessoas. Sem estes contributos, não me seria possível apresentar um projeto tão completo como este.

Á Professora Doutora Teresa Sequeira, orientadora da dissertação, agradeço o apoio e a partilha de conhecimentos ao longo desta jornada. O seu contributo foi essencial para a realização deste projeto.

Aos meus colegas e amigos, obrigada pela partilha de conhecimentos e pelo companheirismo ao longo deste período. A partilha de conhecimentos e a vossa opinião foram importantes para melhorar alguns pontos.

Á minha família, obrigada pelo apoio emocional e pelo incentivo permanente para que este ciclo fosse concluído com sucesso.

Índice Geral

ABREVIATURAS I
RESUMO II
ABSTRACT III
AGRADECIMENTOS IV
ÍNDICE GERAL V
ÍNDICE DE FIGURAS VI
ÍNDICE DE TABELAS VII

I. INTRODUÇÃO: 1
II. MÉTODO 3
III. DESENVOLVIMENTO 4

1. A saliva 4
1.1. Funções 4
1.2 Constituição da saliva 6
1.3. O papel das glândulas salivares 12
1.3.1. Morfologia e histologia 12
1.3.2 Anatomia, classificação e constituição 19
1.4. A importância do fluxo salivar na composição da saliva 23
1.4.1 Regulação do fluxo salivar: fluxo salivar estimulado e não estimulado. 23
1.4.1.1 Fatores que influenciam o fluxo salivar não estimulado 24
1.4.1.2 Fatores que influenciam o fluxo salivar estimulado. 27
1.4.2 Variação da composição salivar com o fluxo salivar (estimulado e não estimulado) 30

2. Redução de saliva 34
2.1. Etiologia 34
2.2 Manifestações clínicas e diagnóstico 38
2.3 A xerostomia como consequência de tratamentos oncológicos no cancro da cabeça e do pescoço. 42

3. A importância da saliva artificial 48
3.1 Modo de atuação/ação 48
3.2 Tipos de saliva artificial 50

4. Mecanismos de prevenção e tratamento a desenvolver no futuro 52
4.1 Prevenção da xerostomia 52
4.2 Estratégias de melhoria da função salivar 56
IV. CONCLUSÃO 57

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 59

Índice de figuras

Figura 1. Constituição da saliva total, com base na natureza endógena e exógena..... 7

Figura 2 Organização histológica de uma glândula salivar composta..... 13

Figura 3. Adenómeros mucosos e mistos porção excretora de glândula salivar 14

Figura 4. Ácino misto: mucoso e com meia-lua serosa..... 16

Figura 5. Ductos intralobulares e células constituintes 18

Figura 6. Proporção de ductos e tipos de secreção em cada uma das glândulas salivares maiores 21

Figura 7 Contribuição percentual das diferentes glândulas para o volume salivar não estimulado..... 23

Figura 8. Representação do ciclo circadiano da fluxo salivar 25

Figura 9. Variação da concentração de sódio (Na^+), bicarbonato (HCO_3^-), cloreto (Cl^-) e potássio (K^+) com o fluxo salivar. 34

Figura 10. Diagrama esquemático do aparecimento e duração dos efeitos secundários induzidos pela radiação. 43

Figura 11. Variação do fluxo salivar estimulado (representado pelas glândulas parótidas) e não estimulado (representado pelas glândulas submandibulares e sublinguais). 45

Figura 12. Mudanças ocorridas no fluxo salivar (%) em 6 semanas. 46

Índice de tabelas

Tabela 1. Funções da saliva e principais componentes salivares envolvidos…..... 8

Tabela 2 Principais diferenças entre as glândulas salivares maiores..... 22

Tabela 3. Repartição do fluxo salivar médio diário de um indivíduo saudável entre não estimulado (acordado e a dormir) e estimulado..... 26

Tabela 4. Fatores que influenciam o fluxo salivar estimulado e não estimulado e respetivos efeitos 30

Tabela 5. Composição da saliva num fluxo salivar estimulado e não estimulado. 32

Tabela 6. Classes de fármacos mais frequentemente associados a xerostomia 36

Tabela 7. Classificação do fluxo da saliva total ..... Falcão 39

Tabela 8. Manifestações clínicas e sintomas de hipossalivação..... 41

Tabela 9. Grau de severidade de xerostomia antes e após tratamento com radioterapia (RT) 48

Tabela 10. Diferenças entre a saliva natural e artificial nas propriedades mais significativas 49

Tabela 11. Preparação de uma saliva artificial com base em CMC 51

Tabela 12. Preparação de uma saliva artificial com base em mucina 51

Tabela 13. Benefícios das terapias de intensidade modulada (IMRT) e radioterapia por protões em relação à radioterapia (RT) convencional. 54

I. Introdução:

A saliva é um importante fluído biológico produzido pelas glândulas salivares e que desempenha um papel fundamental não só na regulação da saúde oral, como da homeostase, apresentando-se também como um auxiliar no processo digestivo e na articulação de discurso oral (Ekström *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2008).

Apesar de maioritariamente constituída por água (cerca de 99%), é nos restantes 1% que se encontra a grande complexidade deste fluído, resultante da diversidade de componentes orgânicos e inorgânicos que a constituem e que lhe conferem as suas funções características (Teixeira *et al.*, 2012).

Uma diversidade de fatores, tais como o ciclo circadiano e circanual, a idade, alguns fármacos, algumas doenças sistémicas e tratamentos como a radioterapia, entre outros, podem alterar a composição e o fluxo salivar, provocando transtornos mais ou menos graves e cuja primeira manifestação sintomática é a sensação subjetiva de secura da boca ou xerostomia (Almeida *et al.*, 2008; Weiss, 2008).

A radioterapia é uma abordagem terapêutica frequente no tratamento do cancro da cabeça e do pescoço, e a incidência de radiação afeta geralmente, em maior ou menor grau, as glândulas salivares, resultando numa diminuição da função salivar e provocando xerostomia numa percentagem elevada de pacientes (National Cancer Institute, 2016; Sasportas *et al.*, 2013).

Existem algumas formas de aliviar os sintomas provocados pela xerostomia, como hidratação da mucosa oral através do aumento da ingestão de líquidos e através do recurso a salivas artificiais, cujas formulações se pretendem o mais aproximadas possível da saliva natural, quer na composição química, quer nas suas propriedades biofísicas (Singh *et al.*, 2013). Estas são geralmente utilizadas quando o comprometimento da função salivar é de tal forma acentuado que não permite a possibilidade de recorrer a qualquer estímulo que permita aumentar a produção salivar (National Cancer Institute, 2016).

A pesquisa bibliográfica realizada teve como objetivo descrever e explicar a xerostomia, estabelecendo uma relação fundamentada com os danos provocados pela radioterapia utilizada como tratamento do cancro da cabeça e do pescoço. Pretendeu-se ainda com essa pesquisa avaliar quais os tratamentos atualmente disponíveis e as medidas de prevenção a adotar para uma melhoria dos sintomas associados.

II. Método

A pesquisa foi realizada online com recurso aos motores de busca: PubMed, Scielo e JADA. As palavras chave utilizadas na pesquisa foram "xerostomia", "head and neck cancer", "radiotherapy head and neck cancer", "artificial saliva", "saliva substitutes", "radiotherapy xerostomia".

Os artigos consultados tiveram como critério de seleção o período temporal de 2001 a 2016, dando-se preferência a publicações de acesso livre, mais recentes e redigidas em inglês. No total foram utilizados 78 artigos, dos quais 87% correspondem ao período de 2006-2016 e 64% ao período de 2010-2016.

III. Desenvolvimento

1. A saliva

1.1. Funções

A saliva é uma secreção muco serosa, incolor, que banha toda a cavidade oral, formando uma película fina sobre os dentes. É produzida pelas glândulas salivares e a sua secreção, que varia entre 1 e 1,5 L/dia, é regulada pelo sistema nervoso autónomo. Esta produção pode ser estimulada por fatores mecânicos (o ato de mastigar), gustativos (ao estimular os corpúsculos gustativos) ou psicológicos (imaginando um alimento que se aprecia), pelo que o seu fluxo pode sofrer algumas variações, embora este seja mais ou menos contínuo (Almeida *et al.*, 2008; Ekström *et al.*, 2012).

A saliva desempenha diversas funções de suma importância, das quais se destacam as funções digestivas e as funções protetoras (Ekström *et al.*, 2012).

A saliva participa nas funções digestivas, auxiliando nos processos mecânicos de mastigação, formação do bolo alimentar e deglutição através da lubrificação dos alimentos. Esta lubrificação é conseguida à custa de glicoproteínas, cujas propriedades viscoelásticas facilitam o envolvimento dos alimentos e o seu deslizar suave na deglutição e ao longo do esófago até ao estômago, (Almeida *et al.*,2008; Mamta *et al.*, 2013).

A secreção salivar da amílase (ou ptialina) e lípase contribuem para a degradação química dos alimentos. A ação da amílase verifica-se logo no início do processo digestivo, sendo responsável pela decomposição do amido em maltose, maltotriose e dextrinas, cessando a sua atividade quando o bolo alimentar entra em contacto com o ácido do estômago, devido à descida do pH (Almeida *et al.*, 2008). Já a lípase lingual, cujo nome se deve ao local onde se situam as glândulas onde é secretada, não apresenta praticamente atividade na cavidade oral, uma vez que a sua atividade ocorre a pH baixo, e é no ambiente ácido do estômago que vai cumprir a sua função de hidrolisar os triglicerídeos (Ekström *et al.*, 2012).

A saliva é ainda fundamental para a dissolução das substâncias a serem degustadas, permitindo aos corpúsculos gustativos distinguirem os diversos sabores dos alimentos (Ekström *et al.*, 2012; Humphrey e Williamson, 2001). Esta capacidade inerente aos corpúsculos gustativos encontra-se relacionada com a hipotonicidade da saliva, isto é, o facto possuir baixas concentrações de glucose, sódio, cloreto e ureia (Almeida *et al.*, 2008). Tal vai permitir melhorar a perceção do sabor dos alimentos salgados e de fontes de nutrientes (Humphrey e Williamson, 2001). A presença de gustina na saliva, uma proteína que possui uma grande quantidade de zinco, pode também contribuir para melhorar a capacidade gustativa, uma vez que contribui para maturação dos corpúsculos gustativos, atuando assim na perceção de sabor (Humphrey e Williamson, 2001; Mafra e Cozzolino, 2004).

As funções protetoras compreendem a lubrificação, o tamponamento, a limpeza, a manutenção da integridade dos dentes, a ação antibacteriana e a cicatrização dos tecidos orais. (Humphrey e Williamson, 2001; Humphrey e Williamson, 2001).

A lubrificação e proteção dos tecidos orais contra agentes irritantes é conseguida através da formação de uma película seromucosa que se estende ao longo de toda a cavidade oral. Esta proteção e lubrificação vai estender-se também aos lábios e à língua, permitindo e facilitando a expressão oral, uma vez que diminui a fricção entre a língua e o resto dos tecidos (Humphrey e Williamson, 2001; Mafra e Cozzolino, 2004). A saliva protege o esófago da regurgitação de ácido gástrico no caso de um mau funcionamento do esfíncter esofágico (Murtikumar, 2014)

Para além de diluir substâncias, a sua consistência fluídica permite uma limpeza mecânica de resíduos presentes na boca como bactérias não aderentes, restos celulares e de alimentos (Almeida *et al.*,2008). A saliva apresenta ainda a vantagem de diluir alimentos muito quentes ou muito frios, regulando assim a sua temperatura (Murtikumar, 2014).

A função cicatrizante dos tecidos atribuídos à saliva resulta do facto de esta, uma vez misturada com o sangue, aumentar o processo de coagulação, e da presença do fator de crescimento epidérmico, que acelera a cicatrização dos tecidos da mucosa oral (Humphrey e Williamson, 2001; Murtikumar, 2014).

A saliva possui ainda uma capacidade tampão, conseguida à custa da presença de iões bicarbonato e iões fosfato, que lhe permitem manter o pH entre 6 e 7 (variação consoante o fluxo salivar). A existência desta capacidade tampão permite prevenir a colonização por potenciais microorganismos patogénicos, uma vez que elimina as condições favoráveis ao seu desenvolvimento e ajuda a neutralizar e eliminar os ácidos produzidos por microorganismos acidogénicos, evitando a desmineralização do esmalte. Tal permite manter a integridade físico-química do esmalte dentário modelando a sua remineralização e desmineralização (Almeida *et al.*, 2008; Ekström *et al.*, 2012).

A sua ação antimicrobiana exerce-se ainda através da presença de imunoglobulina A secretora que impede a aderência e penetração de microorganismos na mucosa oral, e de defensinas α e β, proteínas ricas em cisteína, muito ativas contra bactérias, fungos e alguns vírus (Campos *et al.*, 2011; Carrasco *et al.*, 2005; Humphrey e Williamson, 2001).

Outras funções atribuídas à saliva prendem-se com o balanço hídrico e a excreção O balanço hídrico resulta da diminuição do fluxo salivar em caso de desidratação, que provoca uma sensação de secura da boca e leva à ingestão de mais líquidos. A excreção permite a libertação de alguns compostos pela secreção salivar como por exemplo alguns fármacos (Mamta *et al.*, 2013).

1.2 Constituição da saliva

A saliva total é uma mistura complexa de fluidos resultante das glândulas salivares, de exsudato da mucosa oral, muco resultante da cavidade nasofaríngea, bactérias não aderentes, descamação epitelial, eventuais células sanguíneas e restos alimentares, (Almeida *et al.*, 2008). Esta resulta, portanto, de uma combinação de componentes endógenos e exógenos, tal como se encontra sintetizada na figura 1.

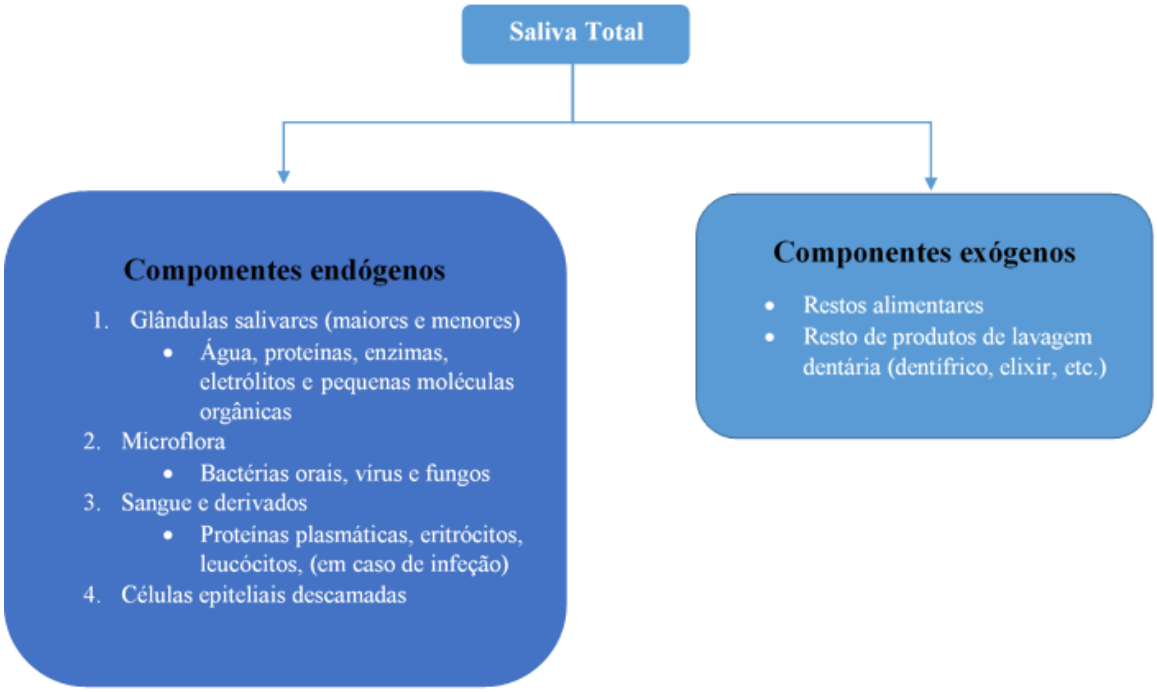

Figura 1. Constituição da saliva total – sua natureza endógena e exógena (adaptado de Mamta *et al.*, 2013)

A saliva é constituída por aproximadamente 99% de água, sendo que os restantes 1% resultam de uma mistura de compostos orgânicos com compostos inorgânicos. Os compostos inorgânicos são essencialmente eletrólitos fortes e fracos como o sódio, o potássio, o magnésio, o cálcio, o cloreto, o bicarbonato e ainda fosfatos. Pode ainda estar presente fluoreto em pequenas quantidades (Almeida *et al.*, 2008). Os compostos orgânicos são proteínas (enzimas, imunoglobulinas, glicoproteínas, alguns polipeptídeos) e mucopolissacarídeos (Almeida *et al.*, 2008; Mamta *et al.*, 2013). É possível encontrar ainda produtos nitrogenados como amoníaco e ureia (Almeida *et al.*, 2008).

A constituição química da saliva pode variar consoante a idade, o género e o estado geral do indivíduo, considerando-se por isso que a saliva pode refletir o estado de saúde de uma pessoa (Deshpande *et al.*, 2011; Mamta *et al.*, 2013; Pandey, 2014).

Os componentes inorgânicos presentes na saliva estão mais associados às funções relacionadas com o sabor dos alimentos, a processos de desmineralização e

remineralização dentária e à manutenção do pH da cavidade oral. Já as proteínas (componentes orgânicos) são multifuncionais participando nas funções protetoras, alimentares de proteção e limpeza (Humphrey e Williamson, 2001).

Apesar dos compostos serem frequentemente mencionados de forma independente, eles não atuam desse modo, e apenas o conjunto de interações entre eles, permite à saliva desempenhar as funções que lhe são atribuídas (Humphrey e Williamson, 2001). Na tabela 1, encontram-se sintetizadas as principais funções associadas à saliva e os componentes que nelas intervêm:

Tabela 1. Funções da saliva e principais componentes salivares envolvidos (adaptado de Mamta *et al.*, 2013; Whelton, 2004).

Funções	Componentes salivares	Mecanismo envolvido
Alimentação e discurso		
• **Perceção de sabor**	Gustina, Água	Atuam como solventes, permitindo a interação dos alimentos com os corpúsculos gustativos, facilitando a perceção de sabor.
• **Formação do bolo alimentar e deglutição suave**	Mucinas, Água	Ajudam a envolver os alimentos sólidos formando bolo alimentar e deslizamento deste pelo esófago.
• **Lubrificação e viscoelasticidade**	Mucinas, Estaterinas	
• **Início da digestão**	Amilases, Proteases, Lipase lingual, DNAse, RNAse, Aldolase, Ácido fosfatase	Enzimas que contribuem para a formação de moléculas de menor dimensão
• **Discurso**	Água, Mucinas	Promovem a lubrificação e viscoelasticidade.
Dentição		
• **Regulação do pH**	Sistema tampão de bicarbonato e de fosfato, ureia, proteínas.	Contribuem para a neutralização o pH evitando processos de desmineralização.
• **Estabilização da cavidade oral e integridade da mucosa**	Mucinas, estaterina e proteínas acídicas ricas em prolina, Cálcio, Fosfato, Água, Eletrólitos	Formam uma fina barreira de difusão de natureza proteica sobre o esmalte (0,5µm).
		Evitam a precipitação espontânea de fosfatos de cálcio.

• **Remineralização**	Proteínas ricas em prolina, Estaterinas, Cálcio e Fosfato	Formam uma solução sobressaturada em cálcio e fosfato que favorece o processo de remineralização do esmalte.
Proteção		
• **Limpeza**	Água, Aglutininas	Removem restos de alimentos. Removem bactérias - ação acelerada pelas aglutininas que as agrupam.
• **Proteção dos tecidos**	Amilase, Cistatinas, Proteínas ricas em prolina, Estaterinas, Mucinas	Revestem os tecidos orais (duros e moles) permitindo protegê-los de irritações químicas, térmicas e mecânicas.
• **Antibacteriana**	Lisozima, Lactoferrina, Haptocorrina, Calprotectina, Lactoperoxidase, Imunoglobulinas, Cromogranina A, Cistatinas, Mucinas, Trombospondinas, Histatinas, Estaterinas	Dispõem de mecanismos antimicrobianos específicos e não específicos que ajudam a controlar a microflora oral.
Outros		
Excreção	Dada a localização da cavidade oral, permite que substâncias segregadas na saliva sejam excretadas.	
Balanço hídrico	Em condições de desidratação dá-se uma redução do fluxo salivar, levando à secura da boca e redução da urina, levando a uma maior necessidade de ingerir líquidos.	

As funções relacionadas com o sabor dos alimentos, a digestão e o discurso envolvem vários compostos orgânicos e inorgânicos. Se por um lado, a perceção de sabor é devida à hipotonicidade da saliva e a sua capacidade de dissolver os nutrientes, por outro a presença da metaloproteina denominada gustina permite aumentar o sabor dos alimentos. Esta proteína atua no crescimento e maturação dos corpúsculos gustativos, sem as quais não seria possível percecionar os diferentes sabores (Almeida *et al.*, 2008; Dawes *et al.*, 2015; Humphrey e Williamson, 2001; Mamta *et al.*, 2013).

No início do processo digestivo, encontram-se envolvidas as mucinas e a α-amilase ou ptialina. As mucinas são proteínas complexas que se caracterizam por possuir baixa solubilidade, elevada viscosidade e elasticidade e capacidade de aderência à mucosa oral,

proporcionando os efeitos lubrificantes da saliva (Almeida *et al.*, 2008; Mamta *et al.*,2013). São estas proteínas que permitem a formação do bolo alimentar, envolvendo-o numa película protetora capaz de o fazer deslizar suavemente pelo esófago, sem danificar a mucosa e facilitando o processo de deglutição. A mastigação e a fala também são facilitadas devido à presença destas proteínas e dos seus efeitos lubrificantes (Humphrey e Williamson, 2001; Mamta *et al.*,2013). A α-amilase tem como função biológica fracionar as moléculas de amido, glicose e outros polissacarídeos produzindo os dissacarídeos, maltose e isomaltose (Mamta *et al.*, 2013; Seeley, Stephens e Tate, 2005).

O tamponamento da cavidade oral é conseguido à custa de bicarbonato e fosfato (Almeida *et al.*, 2008; Humphrey e Williamson, 2001). A capacidade tampão é essencial na medida em que permite neutralizar os ácidos produzidos por microorganismos, evitando a dissolução de sais de cálcio presentes no esmalte que levam à erosão dentária (Murthykumar, 2014; Pandey, 2014). Esta é conseguida em maior extensão através dos iões de bicarbonato do que dos iões fosfato e das proteínas iónicas (Mamta *et al.*, 2013). A ureia atua através da libertação de amoníaco após sofrer metabolização na placa dentária, resultando num aumento do pH. Do tamponamento realizado pelas proteínas, a maioria é realizado por peptídeos de baixo peso molecular ricos em histidina (Humphrey e Williamson, 2001).

A remineralização dentária é conseguida à custa das elevadas concentrações de cálcio e de fosfato na saliva e da estaterina, um peptídeo que contribui para a estabilização destes iões em solução impedindo que estes precipitem sob a forma de fosfato de cálcio (Humphrey e Williamson, 2001; Mamta *et al.*,2013). A estaterina também forma uma película protetora, juntamente com as histatinas, cistatinas e proteínas ricas em prolina, que ligadas à superfície do esmalte, controlam a remineralização, impedindo a formação de cálculos (Humphrey e Williamson, 2001). De facto, a carga negativa das proteínas ricamente glicosiladas evita a contínua deposição de fosfato e cálcio que produziriam os cálculos (Pandey, 2014). A presença de fluoreto na saliva, mesmo que em pequenas quantidades (0,02 ppm), é também fundamental para a estabilidade dos cristais de hidroxiapatite que integram o esmalte, uma vez que favorece a formação de fluoroapatite, muito mais resistente à desmineralização em condições ácidas do que a hidroxiapatite (Almeida *et al.*, 2008; Dawes, 2008).

A saliva contem proteínas que exibem importantes propriedades antibacterianas, antifúngicas e antivirais da saliva (Almeida *et al.*, 2008). Entre tais proteínas, algumas estão associadas ao sistema imunológico tais como as IgA, IgG e IgM (Humphrey e Williamson, 2001), enquanto que outras não, tais como lisozimas, lactoferrinas, peroxidase, mucinas, aglutininas, proteínas ricas em prolina, estaterinas, cistatinas, defensinas e calcoproteínas (Mamta *et al.*, 2013). As mucinas modulam seletivamente a adesão de microorganismos à superfície dos tecidos, contribuindo para o controlo da colonização de bactérias e fungos (Murthykumar, 2014). As mucinas com baixo peso molecular e as lisozimas agrupam as bactérias, facilitando a sua remoção e reduzindo a colonização de bactérias, junto à placa bacteriana (Pandey, 2014).

Relativamente às imunoglobulinas, a IgA é a que se apresenta em maior quantidade na cavidade oral, estando a sua ação sob o efeito da regulação neuroendócrina. Deste modo, qualquer alteração nestes sistemas pode comprometer a imunidade da mucosa (Brandtzarg, 2013; Pandey, 2014). Enquanto permanecer ativa nas superfícies mucosas, permite a neutralização de vírus e de enzimas tóxicas, serve como anticorpo para os antigénios das bactérias e permite a agregação destas de modo a inibir a sua ligação aos tecidos do hospedeiro (Humphrey e Williamson, 2001; Pandey, 2014). As imunoglobulinas IgG e IgM encontram-se em muito menor quantidade e provêm do fluído crevicular gengival (Humphrey e Williamson, 2001).

As lisozimas são enzimas bacteriolíticas pois hidrolisam a parede celular das bactérias gram positivas, causando a sua destruição (Mamta *et al.*, 2013). A lactoferrina é um quelato com afinidade para o ferro, privando desta forma as bactérias do elemento necessário para o seu desenvolvimento e multiplicação (Dawes *et al.*, 2015; Pandey, 2014).

As histatinas possuem propriedades antibacterianas e antifúngicas. Pelo facto de possuirem uma forte carga positiva, a histatina rompe facilmente a membrana celular microbiana (Pandey, 2014). A sua atividade antimicrobiana é patente nalgumas estirpes de *Streptococcus mutans* (Mamta *et al.*, 2013). Também se verifica que as histatinas inibem o crescimento da *Candida albicans*, um fungo presente na cavidade oral (Dawes *et al.*, 2015).

A peroxidase cataliza a oxidação do tiocianato presente na saliva, originando hipotiocianato, uma substância tóxica para as bactérias (Almeida *et al.*, 2008).

A agregação das bactérias permite que a sua remoção seja mais eficaz através da deglutição (Dawes *et al.*, 2015). Essa agregação é efetuada por glicoproteínas, aglutininas, proteínas ricas em histadina e proteínas ricas em prolina (Humphrey e Williamson, 2001).

A capacidade que a saliva possui de cicatrizar mais rapidamente as feridas orais, deve-se à presença de fatores de crescimento epidérmico e fatores de crescimento vascular endotelial, o que desde logo facilita a regeneração do tecido oral (Pandey, 2014). A saliva contém também melatonina, que ajuda a controlar a inflamação associada ao stress oxidativo e auxilia no processo de cura dos tecidos. Os fatores de coagulação presentes na saliva favorecem a hemostasia, contribuindo para uma cicatrização mais rápida (Dawes *et al.*, 2015; Pandey, 2014).

1.3. O papel das glândulas salivares

1.3.1. Morfologia e histologia

As secreções que constituem o fluído salivar são produzidas por glândulas salivares (glândulas exócrinas) que se encontram distribuídas pela cavidade oral (Whelton, 2004; Seeley, Stephens e Tate., 2005). As glândulas são denominadas exócrinas porque possuem ductos (ou canais) que conduzem a saliva diretamente para a cavidade oral (Ekström *et al.*, 2012; Kierszenbaum e Tres, 2015). As glândulas salivares, podem ser divididas em dois grandes grupos: as glândulas salivares maiores, são três e organizadas aos pares – parótida, submaxilar e sublingual - e as glândulas salivares menores, dispersas na cavidade oral. (Fehrnbach e Popowics, 2016). O tecido epitelial que as integra, é composto por células epiteliais secretoras - organizadas em adenómeros, mucosos e/ou serosos – e células epiteliais de revestimento que integram os canais (ductos) constituindo no seu conjunto o parênquima. Por sua vez, o tecido conjuntivo serve de suporte à glândula, em conjunto com os nervos e os vasos sanguíneos, constitui o estroma (Kierszenbaum e Tres, 2015).

O tecido conjuntivo envolve a glândula e delimita-a através de cápsula que a reveste e emite septos. Cada septo divide a porção interna da glândula em lobos, que por sua vez se dividem em lóbulos, onde se encontram os adenómeros (Fehrnbach e Popowics, 2016; Kierszenbaum e Tres, 2015). As glândulas maiores, são consideradas compostas por possuirem um sistema de ductos (canais) ramificados que permitem conduzir a secreção produzida dos adenómeros até à cavidade oral (Kierszenbaum e Tres, 2015). Na fig. 2 é possível visualizar a estrutura de uma glândula salivar maior bem como a sua organização histológica:

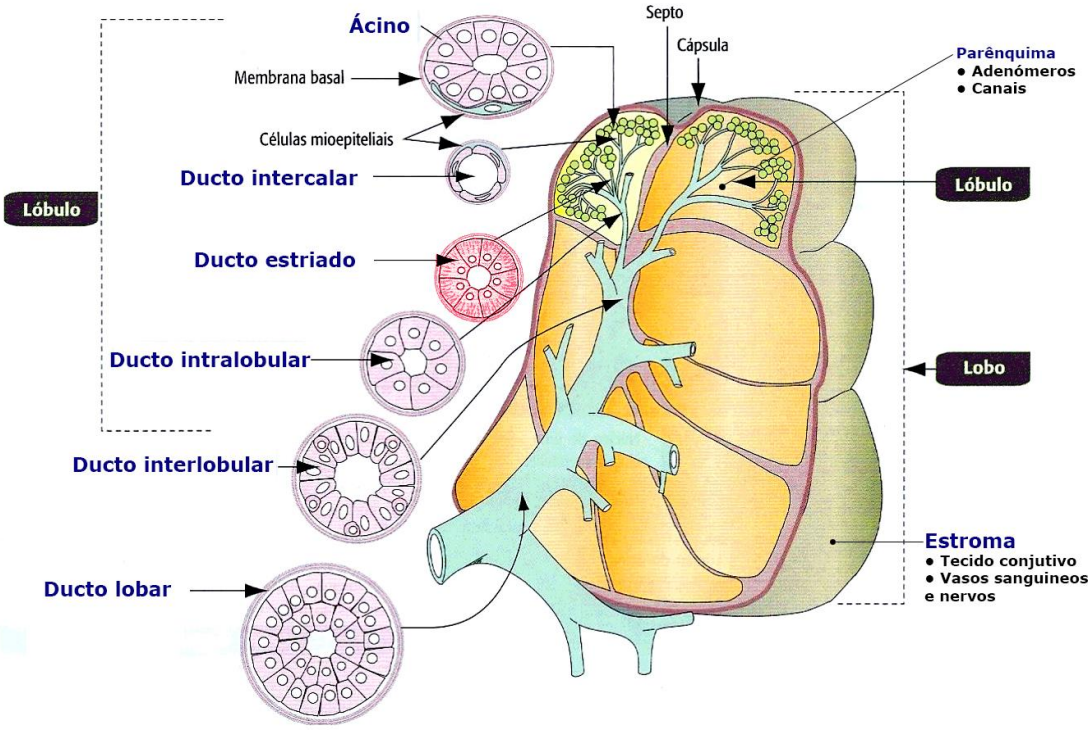

Figura 2. Organização histológica de uma glândula salivar composta (adaptado de Kierszenbaum e Tres, 2015).

Os adenómeros – conjunto das células secretoras - são as unidades anatomofuncionais das glândulas, cuja representação se encontra na figura 3.

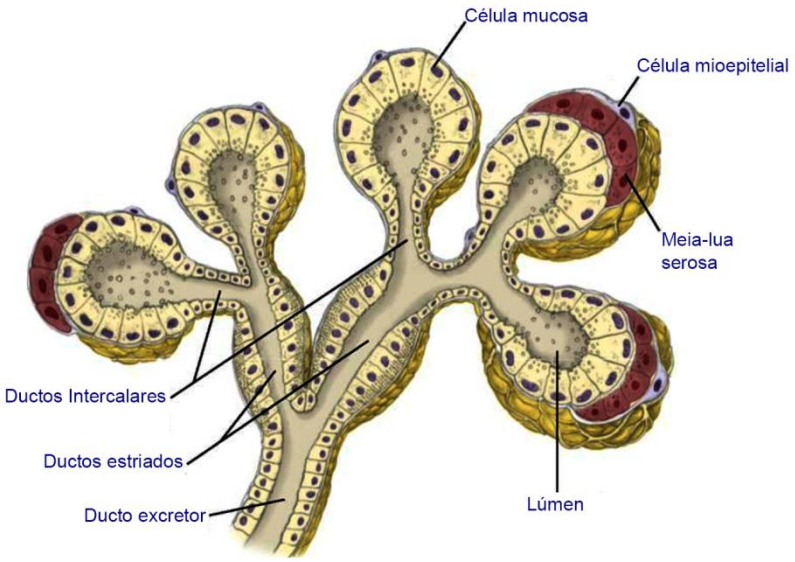

Figura 3. Adenómeros mucosos, mistos e porção excretora de glândula salivar (adaptado de Fehrnbach e Popowics, 2016).

Os adenómeros são as unidades funcionais da glândula salivar e onde estão localizadas as células que integram as unidades secretoras. As unidades secretoras podem ser serosas, mucosas ou muco-serosas (mistas).

Unidades secretoras

As unidades secretoras serosas são denominadas de ácinos serosos, devido à disposição circular das células em torno do lúmen (local onde a saliva é depositada após ser secretada) e que neste caso se apresenta delgado (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015). As células que constituem os ácinos serosos são denominadas de células serosas, devido ao tipo de secreção produzida (Fehrnbach e Popowics, 2016). As células serosas têm um formato piramidal e os seus núcleos variam em forma e posição embora sejam mais arredondados que os das células mucosas (Berkovitz, 2015). Estas células possuem ainda um retículo endoplasmárico rugoso (RER) que ocupa a região basal do citoplasma e apicalmente, este é abundante em grânulos de zimogéneo (Berkovitz, 2015; Kierszenbaum e Tres, 2015). As células serosas produzem uma saliva mais fina e aquosa e nelas ocorre a secreção de várias proteínas ricas em prolina, enzimas (α-amilase, peroxidase e lisozimas),

lactoferrina, cistatinas e proteínas ricas em histidina (Kierszenbaum e Tres, 2015; Whelton, 2004).

As unidades secretoras mucosas são denominadas de túbulos mucosos, cujo nome advém da disposição das células mucosas em forma tubular em torno de um lúmen que se verifica mais abundante do que nos ácinos serosos (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015). As células mucosas apresentam núcleos achatados e basilares, e o citoplasma condensado com grandes gotículas secretoras (Berkovitz, 2015). Estas células secretam uma saliva mais viscosa, rica em grandes quantidades de glicoproteínas (mucinas) que lhe conferem essa propriedade (Kierszenbaum e Tres, 2015; Whelton, 2004).

Tanto as células serosas como as células mucosas bombeiam ativamente Na^+ e Cl^- para o lúmen, permitindo simultaneamente a passagem livre da água proveniente dos capilares que as rodeiam (Kierszenbaum e Tres, 2015). Isto vai permitir a formação de uma saliva primária (isotónica), com uma composição muito similar à do ultrafiltrado do plasma, cuja composição irá ser alterada à medida que esta percorrer o sistema de ductos (Ekström *et al.*, 2012; Kierszenbaum e Tres, 2015).

Muitas vezes os túbulos mucosos aparecem associados a grupos de células serosas nas suas extremidades, e por isso o seu conjunto é denominado por ácinos muco-serosos (Berkovitz, 2015). Nas unidades muco-serosas, os túbulos serosos encontram-se limitados superiormente por uma camada de células serosas à qual se dá o nome de meia-lua serosa. Aqui, o lúmen estende-se até às células serosas, formando canalículos intercelulares para o transporte da secreção serosa (Kierszenbaum e Tres, 2015). Na figura 4 é possível observar uma destas estruturas em mais pormenor.

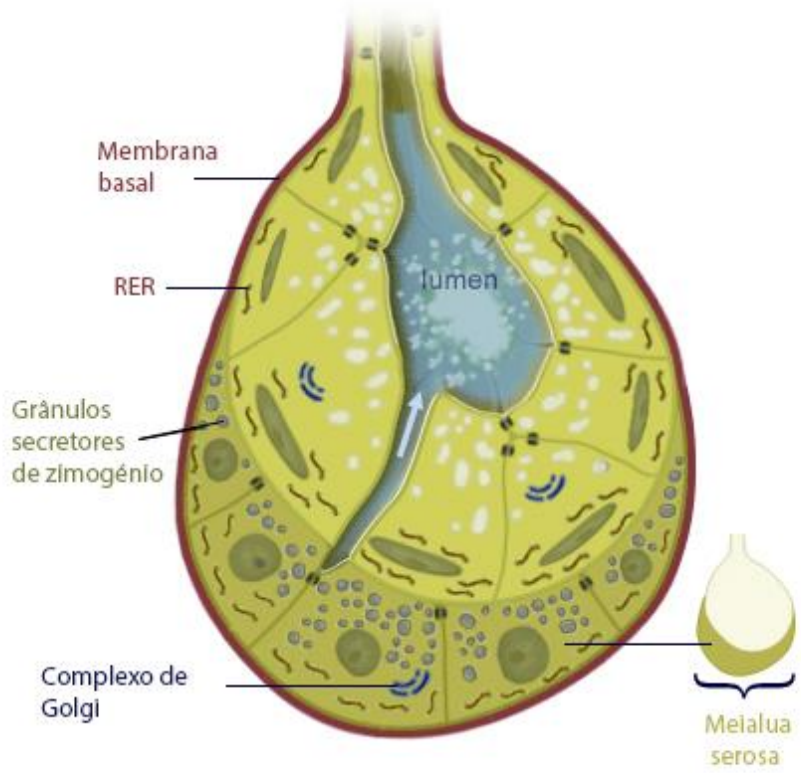

Figura 4. Ácino misto: mucoso e com meia-lua serosa (adaptado de McGill Molson)

Os tipos de células presentes nas glândulas salivares e a sua proporção é que irão determinar o tipo de secreção produzida pelas diferentes glândulas: serosa, mucosa ou mista (Humphrey e Williamson, 2001).

Localizadas na superfície das células secretoras e em grande parte do sistema de ductos, localizam-se as células mioepiteliais - são células de natureza epitelial, contráteis, alongadas ou em forma de estrela, com longas ramificações que circundam as células secretoras (Berkovitz, 2015). As células mioepeteliais possuem uma dupla inervação (simpática e parassimpática) com recetores muscarínicos e α_1- (Ekström *et al*, 2012). A sua contração nos túbulos mucosos e ácinos serosos vai facilitar a saída da saliva de cada lúmen para os ductos a que se encontram ligados. Nos ductos, estas células dispõem-se de forma longitudinal de modo a que estes sejam encurtados ou dilatados por forma a manterem-se abertos. Uma vez que contribuem para o aumento da pressão ductal, aceleram

o fluxo salivar, o que poderá ser particularmente relevante no caso da saliva com maior viscosidade (Fehrnbach e Popowics, 2016; Ekström *et al*, 2012; Kierszenbaum e Tres, 2015).

Sistema de ductos

O sistema de ductos ou canais consiste numa série de túbulos que se estende a partir de cada unidade secretora, indo unir-se a outros ductos que se vão tornando progressivamente maiores das partes mais internas para as mais externas da glândula (Fehrnbach e Popowics, 2016), conforme se observa na figura 2.

Os ductos permitem o transporte da saliva secretada desde as unidades secretoras até à cavidade oral, mas contribuem igualmente para a alteração da sua composição, fazendo com que a saliva que chegue à cavidade oral (saliva secundária), tenha características diferentes da saliva produzida (saliva primária) (Ekström *et al.*, 2012).

Os ductos podem ser intercalados, estriados e excretores. Os ductos intercalados são os que se encontram diretamente associados à porção terminal da glândula e além de funcionarem como condutores para a saliva, são igualmente capazes de alterar a sua composição, uma vez que juntamente com os ductos estriados (que se encontram imediatamente a seguir) podem modificar a concentração de eletrólitos (Berkovitz, 2015; Brandtzarg, (2013). Contribuem ainda com lisozima e lactoferrina, armazenados nos grânulos secretores das suas células (Fehrnbach e Popowics, 2016). Os ductos intercalados encontram-se recobertos por células epiteliais mais achatadas perto das unidades secretoras, tornando-se progressivamente cúbicas (Berkovitz, 2015).

Os ductos estriados seguem-se sequencialmente aos ductos intercalados tal como se pode observar na figura 3. Nos ductos estriados as células epiteliais de revestimento transportam potássio e bicarbonato e reabsorvem o Na^+ e o Cl^- em excesso sem que ocorra a absorção de água (devido à baixa permeabilidade dos ductos), fazendo com que a saliva adquira a sua hipotonicidade (Berkovitz, 2015; Dawes *et al.*, 2015; Ekström *et al.*, 2012). Além de alterarem a composição eletrolítica, os ductos estriados secretam IgA (proveniente dos plasmócitos), lisozima e calicreína (responsável por processar as proteínas ricas em prolina

e as cistatinas na saliva). O transporte ativo de eletrólitos é compatível com as características destas células epiteliais de revestimento - as estrias basais presentes nestas células, criadas pelas mitocôndrias, alinhadas verticalmente entre as profundas invaginações da membrana plasmática basal, são as responsáveis pelo nome atribuído a estes ductos (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015; Brandtzarg, (2013); Kierszenbaum e Tres, 2015). Esta porção do sistema de ductos e a sua estrutura pode ser observada na figura 5.

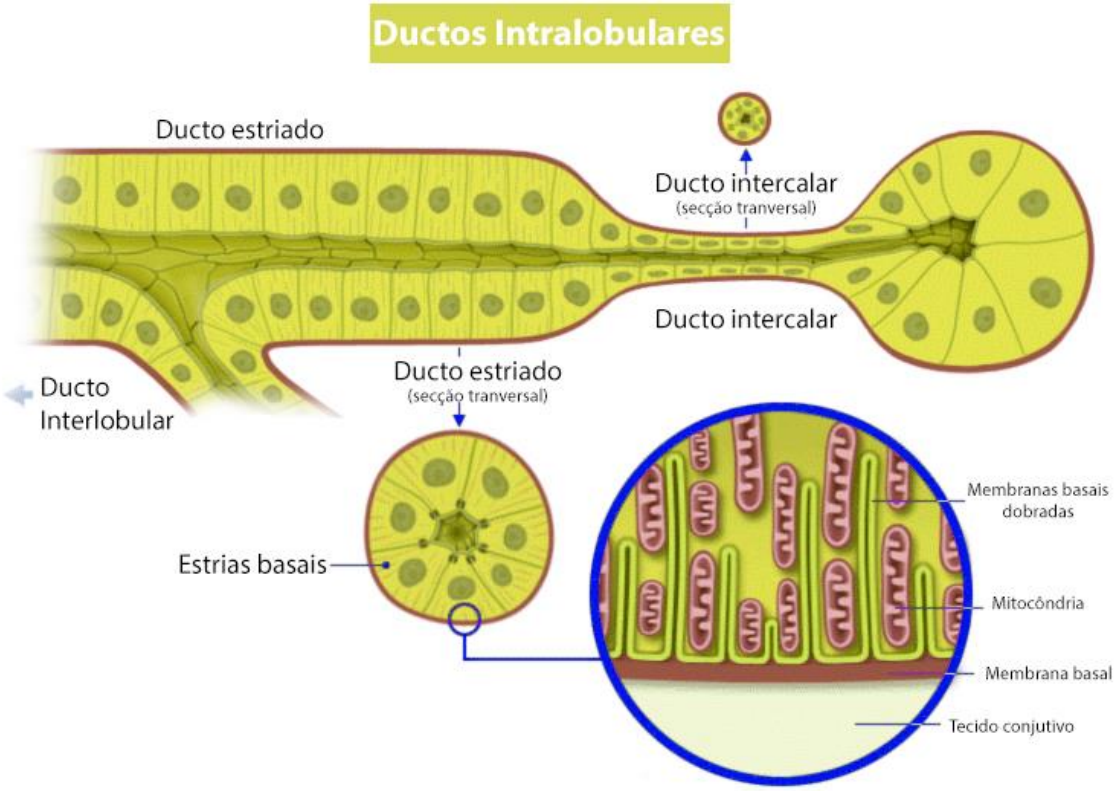

Figura 5. Sistema de ductos e células constituintes (adaptado de McGill Molson)

A seguir aos ductos estriados, encontram-se os ductos interlobulares ou excretores, ductos estes relativamente inertes que transportam a saliva pelos septos do tecido conjuntivo interlobular das glândulas até ao ducto principal que se irá abrir na superfície mucosa da cavidade oral (Berkovitz, 2015).

1.3.2 Anatomia, classificação e constituição.

As glândulas salivares são glândulas exócrinas que se encontram distribuídas pela cavidade oral (Whelton, 2004; Seeley, Stephens e Tate, 2005). Estas glândulas podem ser subdivididas em glândulas salivares maiores e glândulas salivares menores. Enquanto que as glândulas salivares menores são responsáveis apenas por 10% da secreção salivar e permitem manter a lubrificação da mucosa oral, as glândulas salivares maiores produzem grandes quantidades de saliva como resposta a estímulos (alimentares, por exemplo) (Weiss, 2008).

As secreções produzidas nas glândulas salivares maiores são transportadas através dos ductos que abrem na mucosa oral enquanto as glândulas salivares menores secretam a saliva diretamente na superfície da mucosa (Weiss, 2008). Apesar das glândulas salivares maiores produzirem maior quantidade de saliva que as glândulas menores, a qualidade do conteúdo e consequentemente o tipo de proteção varia de umas para as outras (Humphrey e Williamson, 2001).

Existem três pares de glândulas salivares maiores – são as denominadas de glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais (Seeley, Stephens e Tate, 2005).

Glândulas parótidas

As parótidas são as maiores das glândulas salivares maiores e encontram-se localizadas anteriormente ao ouvido de cada lado da cabeça (Seeley, Stephens e Tate, 2005). Possuem a forma de uma cunha e encontram-se envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo com septos (Fehrnbach e Popowics, 2016; Kierszenbaum e Tres, 2015; Whelton, 2004). Os ductos parotídeos atravessam as bochechas e abrem-se na boca no lado oposto ao segundo molar superior (Berkovitz, 2015). Estas glândulas são as que possuem os ductos intercalados e excretores mais longos (Ekström *et al.*, 2012; Kierszenbaum e Tres, 2015). Nesta glândula predominam as células serosas pelo que o produto de secreção é principalmente seroso. Contribuem com cerca de 20% do volume salivar total (Fehrnbach e Popowics, 2016).

Glândulas submandibulares

As submandibulares são as segundas glândula maior em tamanho e encontram-se abaixo da porção posterior da mandíbula, posteriormente às glândulas sublinguais (Fehrnbach e Popowics, 2016; Humphrey e Williamson, 2001). Com formato irregular e o tamanho de uma noz, estão igualmente envoltas numa cápsula (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015). Os ductos submandibulares são igualmente longos (cerca de 5 cm) mas com paredes mais finas que os ductos parotídeos (Berkovitz, 2015). Possuem ainda ductos estriados bem desenvolvidos (Kierszenbaum e Tres, 2015). Estes ductos estendem-se anteriormente ao pavimento oral e vão abrir na carúncula sublingual (Fehrnbach e Popowics, 2016). As glândulas submandibulares produzem secreções mistas, dado possuírem células serosas e mucosas, embora com ligeiro predomínio das serosas (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015). Contribuem com 65% do volume salivar total (Fehrnbach e Popowics, 2016).

Glândulas sublinguais

As glândulas sublinguais são das glândulas principais, as glândulas de menor dimensão (Berkovitz, 2015). Encontram-se localizadas anteriormente às glândulas submandibulares no pavimento bucal e na fóvea sublingual (Fehrnbach e Popowics, 2016). Estas glândulas são estreitas, achatas e com formato de amêndoa, sendo as únicas das glândulas salivares maiores, que não se encontram encapsuladas (Berkovitz, 2015; Fehrnbach e Popowics, 2016). Os ductos sublinguais maiores vão abrir diretamente na cavidade oral na carúncula sublingual (Fehrnbach e Popowics, 2016). Nas glândulas sublinguais, tanto os ductos estriados como os ductos intercalados encontram-se pouco desenvolvidos (Kierszenbaum e Tres, 2015). Estas glândulas, tais como as glândulas submandibulares produzem secreções mistas, mas com predominância da secreção mucosa (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015). Estas glândulas contribuem com apenas 5% do volume total de saliva (Fehrnbach e Popowics, 2016).

Na figura 6 é possível observar a proporção de ductos intercalados, estriados e excretores em cada uma das glândulas salivares maiores, bem como a predominância de secreção mucosa e serosa em cada uma delas.

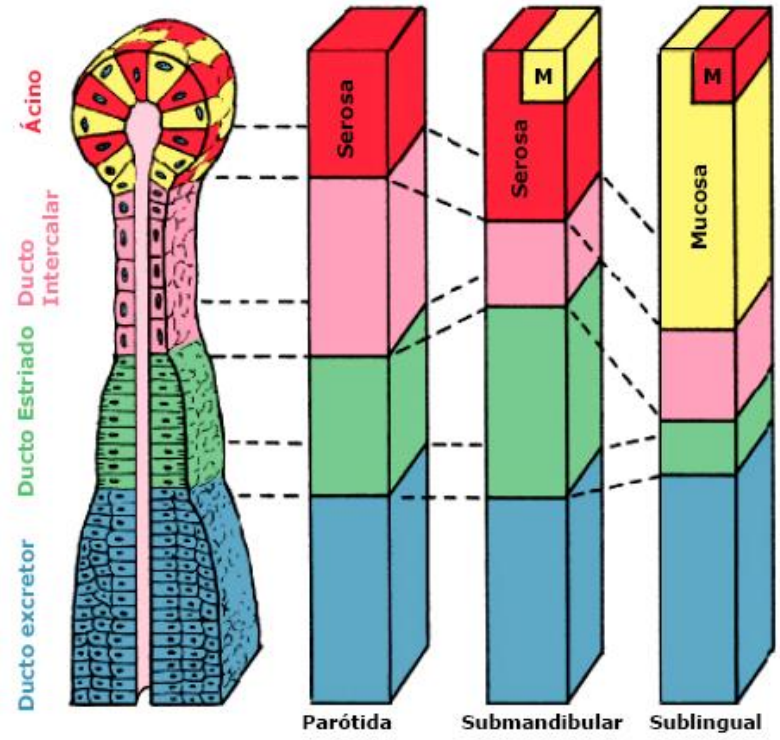

Figura 6. Proporção de ductos e tipos de secreção em cada uma das glândulas salivares maiores (adaptado de Ross e Pawlina, 2011).

Na tabela 2 encontram-se sintetizadas as principais diferenças entre as glândulas salivares maiores.

Tabela 2 Principais diferenças entre as glândulas salivares maiores (adaptado de Fehrnbach e Popowics, 2016).

	SUBMANDIBULAR	SUBMANDIBULAR	SUBLINGUAL
Tamanho	Maior, encapsulada	Intermédia, encapsulada	Menor, sem cápsula
Localização	Posterior ao ramo da mandíbula, anterior e inferior à orelha	Sob a mandíbula	Pavimento da boca
Ductos excretores	Ducto parotídeo (de Stenson): abertura na mucosa da bochecha, no nível do 2º molar superior	Ducto submandibular (de Wharton): abertura próxima ao freio da língua, no pavimento da boca	Ducto sublingual maior (de Bartholin): abertura na mesma região do ducto submandibular; possui ductos sublinguais menores que se abrem na prega sublingual
Ductos estriados	Curtos	Longos	Raros ou ausentes
Ductos intercalares	Longos	Curtos	Ausentes
Secreções	Principalmente serosas	Serosas e mucosas	Principalmente mucosas, com alguns mucosserosas

Glândulas Salivares Menores

As glândulas salivares menores, apesar de naturalmente menores em dimensão, são mais abundantes (Fehrnbach e Popowics, 2016). São compostas por cerca de 450 a 750 pequenas glândulas acessórias, dispersas na língua, no palato, na mucosa oral e labial, exceto nas regiões do palato duro e das gengivas (Mamta, 2013; Weiss, 2008). Os seus ductos são menores que qualquer ducto das glândulas salivares maiores e não recebem qualquer nome (Fehrnbach e Popowics, 2016). Embora a maioria das glândulas menores produza secreções mucosas, existem glândulas salivares menores (glândulas serosas linguais posteriores - de Von Ebner) que secretam um produto seroso muito importante para a degustação (Fehrnbach e Popowics, 2016; Berkovitz, 2015).

Na figura 7 é ilustrada a contribuição percentual de cada uma das glândulas para o volume total de saliva.

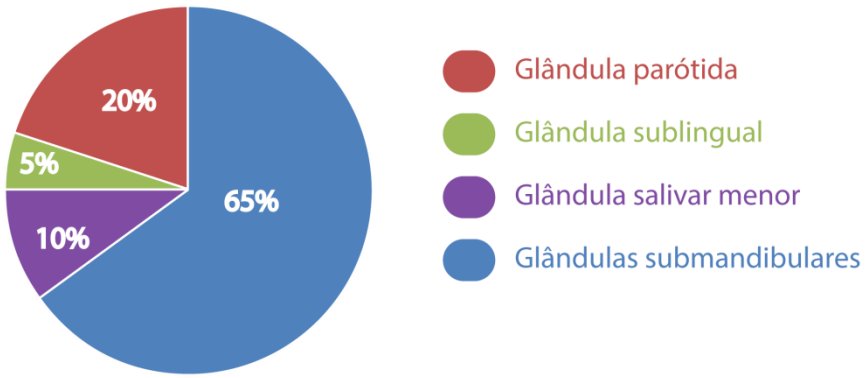

Figura 7. Contribuição percentual das diferentes glândulas para o volume salivar não estimulado (adaptado de Mamta *et al.*, 2013)

É importante referir, no entanto, que as contribuições percentuais podem mudar drasticamente perante um fluxo salivar elevado resultante de estimulação, com um aumento da contribuição das glândulas parótidas acima dos 50% (Humphrey e Williamson, 2001).

A compreensão da anatomia e localização das glândulas salivares bem como a forma como é produzida a saliva é importante quando se pretende estudar o impacto de uma diminuição de fluxo salivar associada a doenças localizadas, doenças sistémicas ou por efeitos de terapia de radiação (Humphrey e Williamson, 2001).

1.4. A importância do fluxo salivar na composição da saliva

1.4.1 Regulação do fluxo salivar: fluxo salivar estimulado e não estimulado.

A secreção salivar é um reflexo neuromediado, sendo o volume e tipo de saliva regulados pelo sistema nervoso central (Whelton, 2004). O fluxo salivar é contínuo, mas um estímulo do sistema parassimpático ou do sistema simpático faz aumentar o fluxo salivar, embora a

contribuição predominante seja a do sistema parassimpático (Humphrey e Williamson, 2001; Whelton, 2004). As células acinares e ductais podem conter inervação simpática e parassimpática (Constanzo, 2010). Quando o domínio nas células secretoras é de inervações simpáticas, a secreção destas células passa a ser mais rica em proteínas, dá-se uma vasoconstrição acentuada e a saliva é menos volumosa, dando a sensação de secura na boa (Campos, 2001; Humphrey e Williamson, 2001). Quando predomina a inervação parassimpática, dá-se uma vasodilatação glandular, resultando numa secreção abundante e bastante diluída (Campos, 2001; Humphrey e Williamson, 2001).

O fluxo salivar é um parâmetro que pode ser quantificado e permite classificar o fluxo salivar de um indivíduo como normal, baixo ou muito baixo (Almeida *et al.*, 2008). A medição deste valor pode ser feita para a saliva não estimulada e a saliva estimulada, sendo obtido por avaliação do volume secretado por unidade de tempo (mL/min) (Dawes *et al.*, 2015).

Estima-se que o fluxo salivar não estimulado, na média populacional saudável seja de 0,3 a 0,4 mL/min e o fluxo salivar estimulado no máximo 7 mL/min (Almeida *et al.*, 2008; Humphrey e Williamson, 2001). Estes valores devem, no entanto, ser tratados com alguma precaução uma vez que apresentam elevados desvios padrão (Dawes *et al.*, 2015). Tal deve-se ao facto de se verificar uma grande flutuação no fluxo salivar para o mesmo indivíduo e entre indivíduos (Lofgren *et al.*, 2012). Por este motivo, recomenda-se a criação de um registo destas medidas para cada indivíduo e apenas a partir dos 15 anos, para servir como base de referência a medições posteriores (Humphrey e Williamson, 2001; Wu *et al.*, 2008). A monitorização do fluxo salivar deverá ser igualmente repetida e não ser classificada com base apenas numa medição (Almeida *et al.*, 2008).

1.4.1.1 Fatores que influenciam o fluxo salivar não estimulado

O fluxo salivar varia com diversos fatores. No caso da saliva não estimulada, esses fatores são os ciclos circadiano e anual, o nível de hidratação, a postura corporal, a exposição à luz, o consumo de tabaco e os medicamentos.

Ciclo circadiano e ciclo circanual

O fluxo salivar é de elevada amplitude durante o ciclo circadiano, variando entre valores extremamente baixos durante o sono e o com o valor mais elevado a verificar-se a meio da tarde (Dawes *et al.*, 2015; Ekström *et al.*, 2012; Humphrey e Williamson, 2001. A concentração de proteínas na saliva parece acompanhar esta flutuação durante o dia (Ekström *et al.*, 2012). A figura 8 pretende representar um ciclo circadiano do fluxo salivar não estimulado com especial evidência para a quebra acentuada durante o sono.

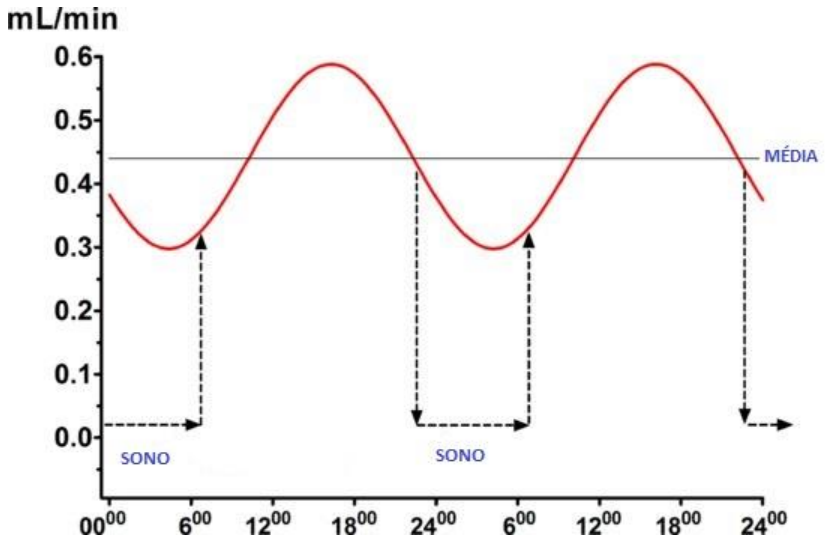

Figura 8. Representação do ciclo circadiano do fluxo salivar (adaptado de Dawes, *et al* 2015).

O fluxo salivar obtida durante a noite resulta da produção das glândulas menores, que libertam saliva a um fluxo baixo, sem necessidade de qualquer estímulo exógeno. Tal não significa que a sua produção não possa ser estimulada uma vez que estas glândulas também se encontram inervadas (Ekström *et al.*, 2012). O fluxo salivar não estimulado durante o dia, mantém-se por uma condução nervosa reflexa, originada por pequenos estímulos mecânicos provenientes de movimentos da língua e dos lábios e devido à secura da mucosa. As glândulas responsáveis por este tipo de fluxo são essencialmente as glândulas sub-linguais e as sub-mandibulares (Ekström *et al.*, 2012; Falcão *et al.*, 2013).

O ritmo circanual parece influenciar igualmente o fluxo salivar ocorrendo uma diminuição deste no Verão em contraposição a um aumento no Inverno (Almeida *et al.*; Ekström *et al.*; 2012; Humphrey e Williamson, 2001).

O fluxo salivar estimulado resulta predominantemente da secreção pelas glândulas parótidas, mas tal irá depender do tipo de estímulo introduzido, podendo este chegar a envolver as três glândulas maiores (Falcão *et al.*, 2013).

Para um adulto saudável cuja produção média de saliva seja de 540 mL/dia, o fluxo salivar poderá ser aproximadamente repartido da forma retratada na tabela 3:

Tabela 3. Repartição do fluxo salivar médio diário de um indivíduo saudável entre não estimulado (acordado e a dormir) e estimulado (adaptado de Weiss, 2008)

Tipo	Volume de saliva (mL)	Nº de horas	Velocidade (mL/hora)
Não estimulado (acordado)	300	14	19
Estimulado	215	1	215
Não estimulado (a dormir)	50	8	6

Nesta tabela é possível verificar a contribuição mais acentuada do fluxo salivar estimulado para a produção total diária de saliva, o que segundo Humphrey e Williamson poderá corresponder de 80 a 90% dessa produção.

Nível de hidratação

O grau de hidratação de um indivíduo influencia substancialmente o fluxo salivar, na medida em que interfere diretamente com a secreção salivar (Almeida *et al.*, 2008; Tóthóvá *et al.*, 2015). Uma redução da água corporal de 8% leva a uma redução do fluxo

salivar até praticamente zero, uma vez que as glândulas salivares param a secreção de saliva com o objetivo de conservar a água (Murthykumar, 2014; Weiss, 2008).

Postura corporal

A posição em que se encontra o organismo parece influenciar igualmente a produção de fluxo salivar. Assim, um indivíduo que se encontre de pé apresenta um fluxo salivar mais elevado do que se estiver sentado. O fluxo da saliva não estimulada diminui ainda mais na posição deitada (Almeida *et al.*, 2008; Weiss, 2008).

Exposição à luz

O fluxo salivar apresenta uma redução de 30 a 40% quando uma pessoa se encontra na ausência de luz (Almeida *et al.*, 2008)

Tabagismo

O fluxo salivar não estimulado nos fumadores poderá aumentar temporariamente com a finalidade de proteger as mucosas contra os efeitos irritantes do tabaco (Almeida *et al.*, 2008).

Medicamentos

Medicamentos com propriedades anticolinérgicas, tendem a diminuir a produção de saliva, diminuindo assim o fluxo salivar. Dentro de alguns destes medicamentos estão os anti- hipertensores, anti-histamínicos, ansiolíticos, analgésicos e antidepressivos.

1.4.1.2 Fatores que influenciam o fluxo salivar estimulado.

O fluxo salivar resultante de saliva estimulada é afetada por fatores diferentes da não estimulada como a natureza do estímulo (mecânico ou gustatório), o tamanho das glândulas salivares, a idade, o álcool e o exercício físico.

Natureza do estímulo

A saliva estimulada é produzida essencialmente através dois tipos de estímulos: estímulos mecânicos e estímulos gustatórios.

Os estímulos mecânicos que surgem durante ato de mastigar, mesmo na ausência de qualquer sabor, provocam um aumento do fluxo salivar, provocando uma acentuada resposta da glândula parótida (Almeida *et al*, 2008, Falcão *et al.*, 2013; Weiss, 2008). Os estímulos gustativos surgem do contacto das moléculas dos alimentos com os corpúsculos gustativos. O estímulo ácido/azedo pertence a um dos cinco estímulos gustativo possíveis (doce, salgado, ácido/azedo, amargo e umami) e dentre todos, é o que gera o estímulo mais forte. Os estímulos gustativos desencadeiam produções de fluxo mais acentuadas que os estímulos mecânicos, ativando os três pares de glândulas maiores (Almeida *et al*, 2008, Falcão *et al.*, 2013)

Tamanho das glândulas

O fluxo salivar estimulado encontra-se diretamente relacionado com o tamanho das glândulas salivares (Almeida *et al*, 2008), sendo maior em homens do que em mulheres (Ekström *et al.*; 2012).

Idade

Em idades superiores a 15 anos, não parece deixar de haver qualquer correlação entre o fluxo salivar e a idade (Weiss, 2008). Apesar de se observar com o envelhecimento uma substituição do parênquima das glândulas salivares por tecido adiposo e conjuntivo, com consequente diminuição do volume dos ácinos e/ou túbulos, os estudos funcionais existentes indicam que o envelhecimento por si só não diminui a capacidade glandular na produção de saliva (Almeida *et al*, 2008). No entanto, esta ideia não é absolutamente consensual, uma vez que alguns autores sustentam que o envelhecimento vulnerabiliza as funções das glândulas salivares. Tal poderá acontecer através de diminuição da intensidade dos reflexos devido à redução no número de recetores gustativos e olfativos (Ekström *et*

al.; 2012). Outros relacionam a diminuição do fluxo salivar com presença de doenças sistémicas e uso contínuo de medicamentos (Almeida *et al*, 2008; Tóthóvá *et al.*, 2015).

Álcool

O consumo de álcool, mesmo que numa única toma, se em quantidades elevadas provoca uma redução substancial na produção de saliva estimulada (Almeida *et al.*, 2008; Murthykumar, 2014).

Exercício físico

O exercício físico pode ser suficientemente forte para, através de estímulos simpáticos, diminuir a secreção de saliva (Almeida *et al.*, 2008; Tóthóvá *et al.*, 2015)

Ao contrário do que se poderia julgar, o facto de se pensar em comida ou vê-la não produz estímulos salivares fortes em humanos. O mesmo acontece com o olfato.

Enquanto a dimensão das glândulas salivares tem influência no fluxo salivar estimulado, no fluxo salivar não estimulado não provoca qualquer alteração. Doenças sistémicas e a nutrição parecem influenciar significativamente quer a produção, quer a composição da saliva (Almeida *et al.*, 2008). Os fatores emocionais e psíquicos parecem também provocar alterações no fluxo salivar (Ekström *et al.*; 2012; Murthykumar, 2014).

Na tabela 4 encontram-se sintetizados os fatores que contribuem para o fluxo salivar estimulado e não estimulado, bem como os seus efeitos.

Tabela 4. Fatores que influenciam o fluxo salivar estimulado e não estimulado e respetivos efeitos (adaptado de Weiss *et al.*, 2008)

	Fatores	Influência no fluxo salivar
Fluxo salival não estimulado	Ciclo circadiano	Máximo a meio da tarde. Mínimo durante o sono
	Ciclo circanual	Diminuição no verão e aumento no inverno
	Nível de hidratação	Diminuição de 8% leva a redução de fluxo.
	Postura Corporal	Em pé superior > sentado > deitado.
	Exposição à luz	Ausência de luz leva a diminuição do fluxo.
	Tabagismo	Aumento temporário
	Medicamentos anticolinérgicos	Diminuição do fluxo
	Exercício físico	Diminuição de fluxo com aumento da intensidade
Fluxo salivar estimulado	Estímulo mecânico	Aumenta o fluxo
	Estímulo gustativo	Aumenta, especialmente perante o ácido cítrico
	Tamanho das glândulas	Aumenta com o aumento do tamanho
	Idade	Aumenta até aos 15 anos.
	Álcool	Diminui com elevadas quantidades.

1.4.2 Variação da composição salivar com o fluxo salivar (estimulado e não estimulado)

A variação da concentração de constituintes na saliva afeta a sua capacidade tampão, a sua resposta imunológica e as suas propriedades digestivas e lubrificantes (Matsui *et al.*, 2011).

A composição química da saliva é afetada por diversos fatores entre os quais o fluxo salivar (fluxo salivar estimulado ou não estimulado), o tipo de estímulo produzido e a

duração deste. No entanto, a maior influência provém do fluxo salivar (Khurara, 2008; Wu *et al.*, 2008).

Esta alteração de fluxo é imediatamente visível a nível das glândulas maiores. Enquanto que num fluxo salivar não estimulado a grande contribuição percentual para o volume salivar total provém das glândulas sub-mandibulares, perante um estímulo (mecânico), as parótidas passam a contribuir mais para o volume total de saliva (cerca de 50%) diminuindo o das glândulas sub-mandibulares para menos de 35% (Pedersen, 2007; Whelton, 2004).

As parótidas (sendo essencialmente serosas) irão produzir uma saliva aquosa com um elevado conteúdo de enzimas (lipase e amilase). Deste modo, um fluxo salivar estimulado produzirá uma maior quantidade de enzimas e menor quantidade de mucinas (Pedersen, 2007).

Desta forma, ocorre uma diminuição da viscosidade da saliva, uma vez que as células serosas apresentam uma resposta superior ao estímulo induzido do que as células mucosas (secretoras de mucinas) (Comba, 2007).

Na tabela 5 podem ser observadas as principais alterações verificadas na composição salivar não estimulada e estimulada (por mastigação).

Tabela 5. Composição da saliva num fluxo salivar estimulado e não estimulado (adaptando de Whelton, 2004).

	Não estimulado	Estimulado
Água	99.55%	99.53%
Sólidos	0.45%	0.47%
	Média ± Desvio padrão	Média ± Desvio padrão
Taxa de Fluxo	0.32 ± 0.23	2.08 ± 0.84
pH	7.04 ± 0.28	7.61 ± 0.17
Constituintes inorgânicos		
Sódio (mmol/L)	5.67 ± 3.43	20.67 ± 11.74
Potássio(mmol/L)	19.47 ± 2.18	13.62 ± 2.70
Cálcio(mmol/L)	1.32 ± 0.24	1.47 ± 0.35
Magnésio(mmol/L)	0.20 ± 0.08	0.15 ± 0.05
Cloreto(mmol/L)	16.40 ± 2.08	18.09 ± 7.38
Bicarbonato(mmol/L)	5.47 ± 2.46	16.03 ± 5.06
Fosfato(mmol/L)	5.69 ± 1.91	2.70 ± 0.55
Tiocianato(mmol/L)	0.70 ± 0.42	0.34 ± 0.20
Iodeto(µmol/L)		13.8 ± 8.5
Fluoreto(µmol/L)	1.37±0.76	1.16±0.64
Constituintes orgânicos		
Total de Proteína(mg/L)	1630 ± 720	1350 ± 290
IgA secretora(mg/L)	76.1 ± 40.2	37.8 ± 22.5
MUC5B(mg/L)	830 ± 480	460 ± 200
MUC7(mg/L)	440 ± 520	320 ± 330
α-Amílase (U=mg maltose/mL/min)	317 ± 290	453 ± 390
Lisozima(mg/L)	28.9 ± 12.6	23.2 ± 10.7
Lactoferrina(mg/L)	8.4 ± 10.3	5.5 ± 4.7
Estaterina(µmol/L)	4.93 ± 0.61	
Albumina (mg/L)	51.2 ± 49.0	60.9 ± 53.0
Glucose(µmol/L)	79.4 ±33.3	32.4±27.1

Total de Lípidos(mg/L)	12.1 ± 6.3	13.6
Aminoácidos (µmol/L)	780	567
Ureia(mmol/L)	3.57 ± 1.26	2.65 ± 0.92
Amoníaco(mmol/L)	6.86	2.57 ± 1.64

IgA – Imunoglobulina A; MUC5B – Mucina 5B; MUC7 – Mucina 7

O aumento do fluxo salivar altera sobretudo a composição dos eletrólitos (Almeida *et al.*, 2008). Fluxos mais elevados resultam em aumentos das concentrações de sódio, cálcio, cloreto e bicarbonato (ver figura 9), diminuindo simultaneamente as concentrações de fosfato e de magnésio. A concentração de potássio parece aumentar ligeiramente (Almeida *et al.*, 2008; Pedersen *et al.*, 2003). Estes efeitos têm vindo a ser estudados mais detalhadamente relativamente às parótidas, mas alguns estudos sugerem que o mesmo poderá ser aplicado às outras glândulas maiores (Dawes, 2008).

Quando o fluxo salivar é baixo ou não ocorre estimulação, a saliva movimenta-se lentamente pelos ductos estriados, permitindo a alteração da composição salivar de forma substancial. Para fluxos salivares elevados ou estimulados, a saliva passa rapidamente através dos ductos sem sofrer grandes alterações, devido ao baixo tempo de permanência, fazendo com que a sua composição permaneça mais aproximada da saliva primária secretada (Khurara, 2008; Smith, 2004).

O aumento da concentração de bicarbonato na saliva resulta do facto de este ser também um eletrólito reabsorvido nos ductos estriados. Com o aumento do fluxo salivar, dá-se uma diminuição da reabsorção com o consequente aumento da sua concentração (Smith, 2004). Deste aumento vai resultar igualmente um aumento do pH salivar, permitindo uma maior neutralização dos ácidos à medida que o bicarbonato se difunde na placa (Humphrey e Williamson, 2001). A capacidade tampão é, portanto, mais eficaz durante períodos de elevada estimulação, do que em períodos de baixa estimulação (Almeida *et al.*, 2008; Humphrey e Williamson, 2001).

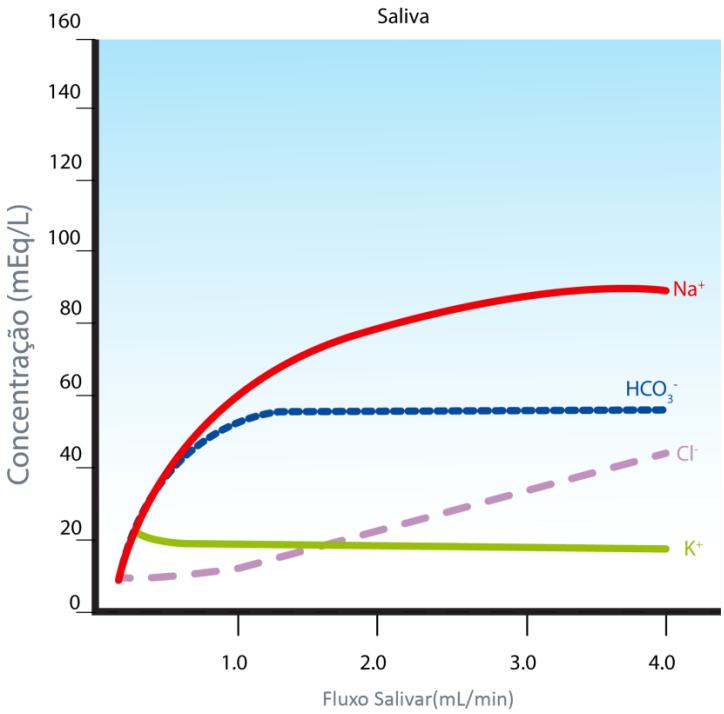

Figura 9. Variação da concentração de sódio (Na^+), bicarbonato (HCO_3^-), cloreto (Cl^-) e potássio (K^+) com o fluxo salivar (adaptado de Koepen e Stanton, 2010).

2. Redução de saliva

2.1. Etiologia

A xerostomia encontra-se descrita como sendo uma queixa subjetiva de secura na mucosa oral e embora seja frequentemente associada a uma hipofunção das glândulas salivares, estas duas condições poderão ou não estar relacionadas (Couto e Lopes, 2010; Ekström *et al.*; 2012, Villa, Connel e Abati, 2015).

De facto, apenas 55% das queixas de "boca seca" correspondem efetivamente a quadros de hipossalivação – interrupção ou diminuição do fluxo salivar como resultado de uma disfunção das glândulas salivares (Coimbra, 2009; Löfgren *et al.*, 2012). O termo "xerostomia" refere-se, portanto à sensação produzida de boca seca, independentemente de ser acompanhada ou não de uma hipofunção das glândulas salivares (Ekström *et al.*; 2012).

A sensação de boca seca pode ocorrer quando o fluxo salivar em repouso se encontrar abaixo dos 50% ou seja, quando o fluxo salivar atinge valores iguais ou inferiores a 0,1 mL/min, mas também existem casos em que esta condição se manifesta em indivíduos com um fluxo salivar dentro dos parâmetros normais (Löfgren *et al.*, 2012; Lucena *et al.*, 2010). Tal acontece porque esta sensação poderá ser provocada igualmente por alterações na composição da saliva, através da diminuição de mucinas presentes, a qual resulta numa diminuição da capacidade de lubrificação desta (Coimbra, 2009; Fenoll-Palomares *et al.*, 2004).

Estima-se que 12-47% dos idosos e 10-19,3% das pessoas no início dos seus 30 anos sofram de xerostomia (Mortazavi *et al.*, 2014). Estes valores indicam uma maior prevalência desta condição entre a população idosa, situação que tem vindo a aumentar em países desenvolvidos como resultado do aumento da esperança média de vida (Couto e Lopes, 2010; Villa, Connell e Abati, 2015; Whelton, 2004).

A disparidade de valores estimados para a prevalência da xerostomia pode ser explicada pela falta de consenso existente, relativamente à terminologia associada com a sensação de "boca seca", confundindo-se frequentemente com hipossalivação (Löfgren *et al.*, 2012). As mulheres parecem apresentar uma maior sensação de secura da boca, sobretudo na pós-menopausa o que se considera ser devido a alterações hormonais (Lopes *et al.*, 2008).

A xerostomia resulta de múltiplas causas como doenças sistémicas, efeitos secundários da utilização de fármacos, irradiação da cabeça e do pescoço e causas fisiológicas e psicogénicas.

Doenças sistémicas

Existem várias doenças suscetíveis de provocar xerostomia que podem ser doenças endócrinas (diabetes *mellitus*, doenças da tiróide), infeções víricas (HIV, Hepatite C), doenças autoimunes ou inflamatórias (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, síndroma de Sjögren´s), doenças granulomatosas (sarcoidose), doenças degenerativas (amiloidose), aplasia das glândulas salivares, linfoma e outras como a Doença de

Parkinson ou a Doença de Alzheimer (American Dentistry Society, 2015; Coimbra, 2010; Löfgren *et al.*, 2012; Mortazavi *et al.*, 2015).

Irradiação da cabeça e do pescoço

As pessoas sujeitas a tratamento por radiação na cabeça e no pescoço sofrem frequentemente danos nas glândulas salivares, provocando uma redução do fluxo salivar (American Dentistry Society, 2015).

Efeitos secundários de fármacos

Uma das maiores causas de xerostomia encontra-se diretamente relacionada com a utilização de fármacos sistémicos, estando este efeito associado a mais de 500 fármacos (American Dentistry Society, 2015; Coimbra, 2009). Na tabela 6 apresentam-se alguns dos fármacos com efeito xerostomizante:

Tabela 6. Classes de fármacos mais frequentemente associados a xerostomia (adaptado de (American Dentistry Society, 2007).

Anticolinérgicos
Anti-histamínicos
Agentes hipertensores: IECA’s, ARAII, bloqueadores α e β adrenérgicos, diuréticos.
Opióides
Agentes psicotrópicos: antidepressivos, anti psicóticos.
Relaxantes musculares

(IECA´s- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina**;** ARAII – Antagonistas dos recetores de angiotensina II).

Uma vez que as glândulas salivares são reguladas pelo sistema nervoso autónomo, quando uma disfunção do organismo regida por este sistema é tratada, pode ocorrer uma interferência com os mecanismos de estimulação das glândulas salivares (Ekström *et al.*; 2012). Alguns fármacos vão assim interferir na produção de secreções ao nível do sistema nervoso central e/ou ao nível da junção neuro glandular (Ekström *et al.*; 2012).

Os medicamentos anticolinérgicos, que atuam nos recetores colinérgicos, bloqueiam seletivamente a atividade parassimpática, impedindo a ligação da acetilcolina aos recetores muscarínicos nas células secretoras, diminuindo assim a secreção de saliva (Coimbra, 2009; Ekström *et al.*; 2012). Apesar de na maioria das vezes o volume salivar não ser significativamente alterado, a composição salivar vai sofrer alterações provocando a sensação de secura na mucosa oral (Ekström *et al.*; 2012).

São vários os medicamentos que provocam xerostomia por diminuição do fluxo salivar: os psicotrópicos, antidiabéticos orais (especialmente sulfoneias), agentes hipertensores (bloqueadores dos canais de cálcio), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opióides (Villa, Connell e Abati, 2015). O efeito depressor na formação da saliva provocado por estes fármacos, resulta da inibição da libertação dos neurotransmissores ou sua ligação aos recetores, inibindo as vias de transporte do cálcio (Coimbra, 2009).

A associação de vários fármacos com efeito xerogénico em idades mais avançadas, com vista ao tratamento de várias comorbilidades, parece explicar a elevada prevalência de queixas relacionadas com boca seca junto da população mais idosa (Villa, Connell e Abati, 2015).

Causas fisiológicas e psicogénicas

A desidratação é uma das causas mais comuns de sensação de boca seca, bem como distúrbios neurológicos e psicológicos. Os distúrbios de humor, que afetam diretamente o

sistema nervoso central também podem produzir a mesma sensação (American Dentistry Society, 2007).

2.2 Manifestações clínicas e diagnóstico

Clinicamente, a xerostomia pode manifestar-se devido a uma ligeira diminuição do fluxo salivar em repouso, levando a uma ligeira sensação de desconforto ou através de alterações bem mais acentuadas que podem comprometer a saúde oral e provocar prejuízos ao nível psicológico e do bem-estar geral do indivíduo (Löfgren *et al.*, 2012).

Uma xerostomia mais severa pode acarretar problemas de deglutição, articulação de discurso, alterações na perceção de sabor, sensações de ardência na mucosa oral, aparecimento de candidíases, aumento do número de cáries dentárias, ulcerações da mucosa oral e halitose (Whelton, 2004; Villa, Connell e Abati, 2015).

A xerostomia como consequência da hipossalivação é a que traz consequências mais sérias para a saúde oral e bem-estar geral do indivíduo, com o aumento da incidência de cáries, doença periodontal e candidíase (Silva, Lopes e Oliveira, 2007). Estima-se que cerca de 20% da população possua esta alteração, mas a confirmação de xerostomia associada a hipossalivação só poderá ser feita através de um correto diagnóstico clínico (Coimbra, 2009; Falcão *et al.* 2013). Esse diagnóstico pode passar por um exame oral minucioso onde alguns sinais clínicos poderão suspeitar de uma hipossalivação:

- falta de acumulação de saliva no pavimento bucal;

- saliva espumosa ou pegajosa;

- língua lobulada ou profundamente fissurada;

- perda de papilas no dorso da língua;

- aspeto vítreo da mucosa oral (especialmente do palato)

- mais do que duas cáries cervicais

- resíduos mucosos no palato.

A confirmação do diagnóstico e a avaliação da sua gravidade só poderá ser realizada através de exames sialométricos que permitem determinar o fluxo salivar estimulado e o fluxo salivar não estimulado (Coimbra, 2009; Singh e Tonk, 2012). Considera-se que um indivíduo apresenta um quadro de hipossalivação se o fluxo salivar não estimulado for inferior ou igual a 0,1 mL/min e o fluxo salivar estimulado inferior a 0,7 mL/min (Villa, Connell e Abati, 2015). Através de parâmetros fixados (tabela 7) é possível estabelecer o diagnóstico de hipossalivação e o grau de severidade.

Tabela 7. Classificação do fluxo da saliva total (adaptado de Falcão *et al.* 2013)

Fluxo de saliva total (mL/min)	Muito baixo	Baixo	Normal
Sem estímulo	< 0,1	0,1 – 0,25	> 0,25
Com estímulo	<0,7	0,7 – 1,0	> 1,0

Assim, a um fluxo salivar normal corresponde um diagnóstico de normossialia (excluindo-se a hipótese de hipofunção salivar), a um de fluxo baixo uma hipossalivação leve e a um de fluxo muito baixa um diagnóstico de hipossalivação severa (Falcão *et al.* 2013).

A medição de fluxo não estimulado faz-se com o doente sentado e a deixar cair saliva acumulada de forma passiva num tubo, de 60 em 60 segundos e por um período mínimo de 5 minutos (método de escoamento passivo) (Falcão *et al.* 2013; Panat *et al.*, 2013; Villa, Connell e Abati, 2015). Este método pemite avaliar as condições das glândulas sub-mandibulares e sub-linguais, responsáveis pela secreção basal (Falcão *et al.* 2013).

Para obter o fluxo estimulado utiliza-se um estímulo mecânico (mastigação de um pedaço de parafina) que irá ativar preferencialmente a glândula parótida ou um estímulo gustativo a cada 15 ou 60 segundos (2% de ácido cítrico aplicado diretamente na língua), que vai ativar os três pares de glândulas salivares maiores (Falcão *et al.* 2013; Panat *et al.*, 2013).

Um diagnóstico de hipossalivação como causa de xerostomia pode explicar o aumento dos níveis de desmineralização dentária, devido à diminuição das propriedades antimicrobianas e ausência de tamponamento salivar, a presença de ulcerações e fissuras pela falta de mucinas que protegem a mucosa oral e a mantêm hidratada (Silva, Lopes e Oliveira, 2007). A hipossalivação pode levar ainda à diminuição da estabilidade das próteses e sua retenção, devido a estas dependerem da existência de uma camada de saliva sob as suas bases. Problemas de fonação e dificuldades na deglutição podem ainda ocorrer devido a falta de lubrificação (Silva, Lopes e Oliveira, 2007). Outras alterações importantes a citar são os distúrbios alimentares provocados pela diminuição na perceção do sabor e a halitose que acarreta sérios transtornos psicológicos e emocionais aos que a possuírem (Falcão *et al.*, 2012).

Na tabela 8 são destacados os transtornos mais frequentes associados à hipofunção salivar que produzirá os sintomas xerostómicos:

Tabela 8. Manifestações clínicas e sintomas de hipossalivação (adaptado de American Dentistry Society, 2015).

Área afetada	*Manifestações*
Dentes	• Aumento da incidência de cáries dentárias • desmineralização do esmalte • erosão do esmalte • aumento da acumulação de placa • aumento da sensibilidade dentária
Mucosa oral	• mucosite • descamação da mucosa • mucosa atrófica • candidíases orais recorrentes • ulcerações traumáticas em nas regiões laterais da língua, da mucosa oral ou ambas • ardência ou dor na cavidade oral • inflamação gengival não específica ou eritema oral generalizado
Língua	• secura, fissuras e lobulação • atrofia • eritema • perda de papilas
Lábios	• secura, aspereza • descamação • fissuras • quelite angular
Glândulas salivares maiores	• fraca produção de saliva • saliva espumosa • acumulação de saliva reduzida ou inexistente • aumento ou inchaço das glândulas salivares
Cavidade oral	• reações orais alérgicas ou de contacto • halitose • dificuldades de deglutição, mastigação e fala • acumulação de placa • *Clearence* oral reduzido • alteração da sensação de sabor • retenção de comida e sujidade nos dentes, língua ou ao longo das gengivas.

2.3 A xerostomia como consequência de tratamentos oncológicos no cancro da cabeça e do pescoço.

O cancro da cabeça e do pescoço representa 2,8% das doenças malignas a nível mundial, com mais de 550 000 casos registados anualmente e cerca de duas a quatro vezes mais no sexo masculino do que no sexo feminino (Organização Mundial de Saúde, 2014; Shinta *et al*, 2014).

O tipo de cancro mais comum da cabeça e do pescoço é o adenocarcinoma que surge no epitélio escamoso do trato aerodigestivo superior (cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal) e representa cerca de 90% destes tipos de cancro. Os outros tipos incluem linfomas, sarcomas e tumores nas glândulas salivares (Ratko *et al.*, 2014).

A maioria dos doentes que padecem deste tipo de cancro são sujeitos a radioterapia e/ou cirurgia e por vezes tratamento coadjuvante com quimioterapia, com a escolha do tratamento a depender do estado evolutivo da doença e a sua localização (Bartels, 2016; Weinberg Segelnick e Kye, 2011).

A radioterapia é a terapia de base mais utilizada neste tipo de cancro, sendo aplicada a 75% dos casos, quer em tratamentos curativos, quer em tratamentos paliativos (Ratko *et al.*, 2014). Apesar da eficácia associada a este tipo de tratamento, devido à aplicação direta na região onde se encontram as células tumorais em multiplicação, a sua toxicidade é também bastante elevada e os efeitos nefastos serão tanto maiores quanto maior o tempo de tratamento e a dose de radiação aplicada (Ratko *et al.*, 2014; Weinberg, Segelnick e Kye, 2011).

A quantidade de radiação absorvida pelos tecidos é expressa em unidades Gray (Gy) sendo 1 Gy definido como um Joule por kilograma (Jham e Freire, 2006). A radiação a aplicar no tratamento do cancro da cabeça e do pescoço poderá ir até 70 Gy para um tumor primário e 50 Gy para a região que circunda o tumor (Shinta *et al.*, 2014). Esta radiação ionizante atua sobre o ADN nuclear, levando à morte celular ou perda da capacidade reprodutiva das células neoplásicas (Jham e Freire, 2006). No entanto, a radiação pode

atingir igualmente células saudáveis, que neste processo perdem a capacidade de se reproduzirem e repararem assim tecidos danificados (Weinberg, Segelnick e Kye, 2011).

No caso particular do cancro da cabeça e do pescoço, a localização de alguns tumores, pode levar a que alguns tecidos saudáveis como os da cavidade oral, do maxilar, da mandíbula e das glândulas salivares fiquem expostos à radiação, o que poderá resultar em efeitos nefastos e mesmo irreversíveis nalgumas situações (Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009; Jham e Freire, 2006). Estes efeitos passam por mucosite, reações cutâneas, edema da laringe, alterações no paladar, má nutrição e xerostomia (Atri *et al.*, 2007; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009; National Cancer Institute, 2016). Efeitos mais retardados poderão ocorrer como a osteonecrose da mandíbula e xerostomia crónica devido a uma hipofunção salivar permanente (National Cancer Institute, 2016). Na figura 10) está representado o aparecimento e evolução de algumas destas condições durante e após o tratamento com radioterapia:

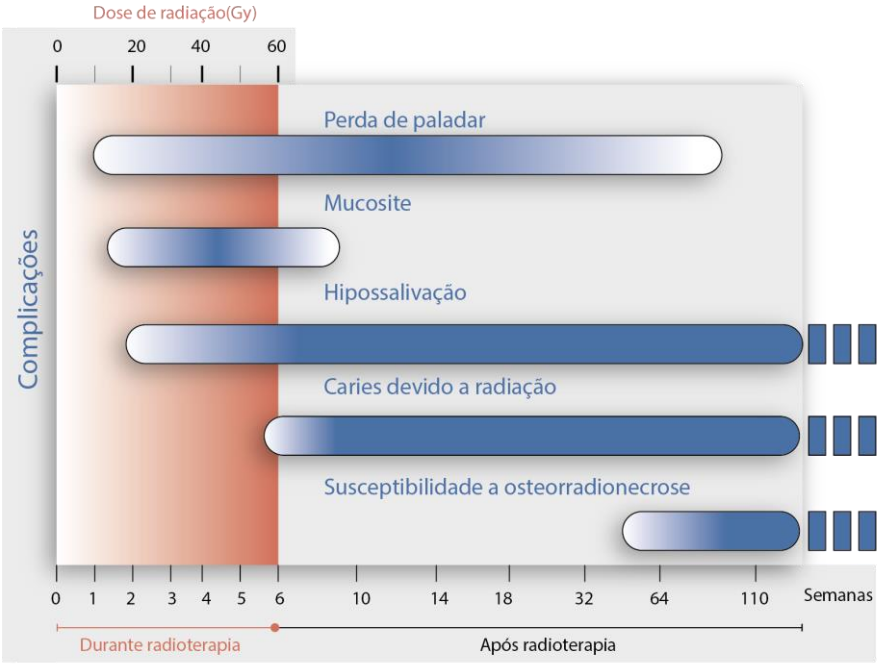

Figura 10. Diagrama esquemático do aparecimento e duração dos efeitos secundários induzidos pela radiação (adaptado de Kielbassa *et al*, 2006).

A xerostomia é um dos efeitos da radioterapia que mais afeta a qualidade de vida do doente oncológico (Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006; Mravak-Stipetić, 2012; Ratko *et al.*, 2014; Weinberg, Segelnick e Kye, 2011). Esta é a queixa mais comum apresentada por cerca de 93% dos pacientes durante o tratamento com radiação e de 74 a 85% dos pacientes na fase de pós tratamento. Em cerca de 68% a 85% dos doentes sujeitos a radioterapia, a xerostomia torna-se crónica devido a danos irreversíveis provocados nas glândulas salivares (Sasportas *et al.*, 2013).

Apesar da elevada sensibilidade dos tecidos à radiação estar associada a uma elevada taxa mitótica, as células funcionais das glândulas salivares são altamente sensíveis à radiação, mesmo apresentando uma taxa mitótica baixa e serem altamente diferenciadas (Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009; Pinna *et al.*, 2015).

No tratamento do cancro da cabeça e do pescoço, os doentes recebem doses totais que podem ir de 50 a 70 Gy (Pinna *et al.*, 2015). Para as glândulas salivares uma dose cumulativa de radioterapia de 20 a 40 Gy é o suficiente para causar xerostomia (ver figura 10) (Shinta *et al*, 2014). Quando as doses utilizadas no tratamento se situam em valores abaixo dos 25-30 Gy (geralmente tratamento paliativo), a recuperação da função salivar pode ocorrer entre 12 a 24 meses depois, enquanto que para um valor superior a 52 Gy ocorre uma disfunção severa das glândulas salivares. Quando as doses cumulativas frequentemente excedem os limites tolerados são provocados danos irreversíveis, conduzindo à instalação de uma xerostomia crónica (Bhandare e Mendenhall, 2012; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009; Vissink *et al.*, 2010; Weinberg, Segelnick e Kye, 2011).

A extensão da lesão nas glândulas salivares, induzida pela radioterapia, vai depender do volume do tecido glândular irradiado, do tipo de radiação, do esquema de fracionamento, da dose de radiação total e da técnica utilizada (Feio e Sapeta, 2005; Blanco e Chao, 2008; Kalmykow, 2012; Pinna *et al.*, 2015).

Nos primeiros 10 dias de tratamento, a xerostomia manifesta-se de forma aguda, devido a uma diminuição de 50 a 60% do fluxo salivar, resultante de um comprometimento da

função das glândulas salivares (hipofunção salivar) (Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009; Pinna *et al.*, 2015; Weinberg, Segelnick e Kye, 2011). Após esse período, o fluxo salivar é reduzido a menos de 10% do valor inicial (Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006; Pinna *et al.*, 2015). Na figura 11 é possível observar a diminuição acentuada do fluxo salivar (estimulado e não estimulado) no início do tratamento:

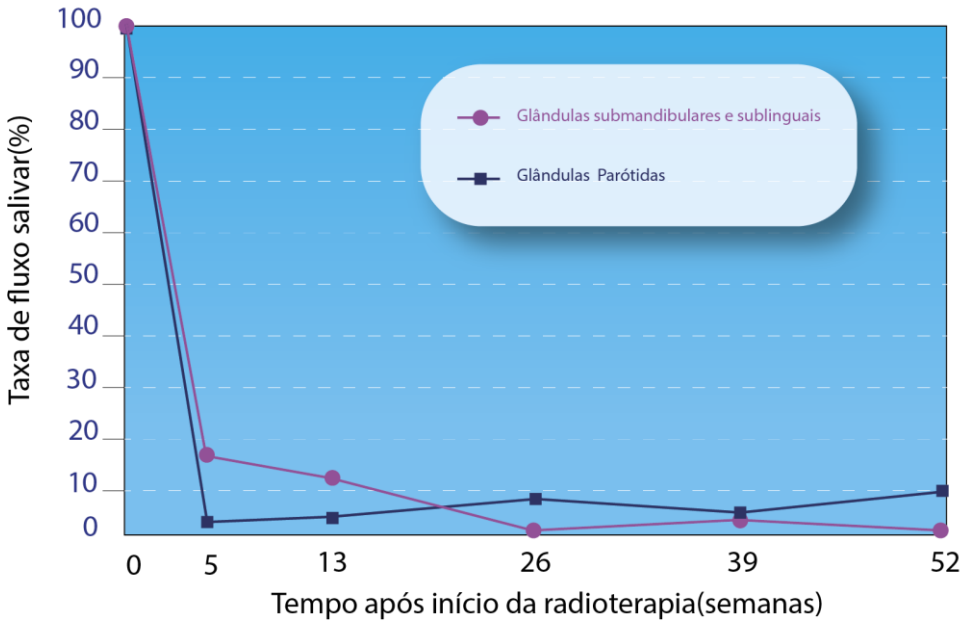

Figura 11. Variação do fluxo salivar estimulado (representado pelas glândulas parótidas) e não estimulado (representado pelas glândulas submandibulares e sublinguais) ao longo do tempo após início de tratamento (adaptado de Schmitt, 2011).

No início do tratamento, os danos provocados pela radiação manifestam-se na alteração da composição quantitativa e qualitativa da saliva (Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009; Vissink *et al.*, 2010). Esta passa a tornar-se mais viscosa, ocorre um aumento nos componentes orgânicos, diminui a sua transparência e passa a apresentar uma cor amarelada (Mravak-Stipetić, 2012). A diminuição abrupta do fluxo salivar e a alteração na composição parecem resultar da forma distinta como a radiação afeta as diferentes células presentes na glândula. Apesar de todas as glândulas salivares serem afetadas neste processo, com diminuições exponenciais do fluxo salivar estimulado e não estimulado (Bhandare e Mendebhall, 2012; Bucheli *et al.*, 2013), sabe-se que as glândulas parótidas

são mais radiossensitivas que as sub-mandibulares e sub-linguais devido à sua constituição essencialmente por células serosas, que são bastante mais sensíveis à radiação que as células mucosas (Feio e Sapata, 2005; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009).

Na verdade, radiações aplicadas acima de 40 Gy nas parótidas resultam numa diminuição do fluxo salivar de 75% e acima de 60 Gy em danos permanentes sem possibilidade de recuperação da hipofunção salivar (Bhandare e Mendebhall, 2012; Mravak-Stipetić, 2012). A degeneração e atrofia das células serosas leva à diminuição da produção da saliva serosa e aumento da saliva mucosa (Shinta *et al*, 2014). O gráfico da figura 12 ilustra a evolução da diminuição do fluxo salivar estimulado e não estimulado (em %) ao longo das 6 semanas previstas de tratamento:

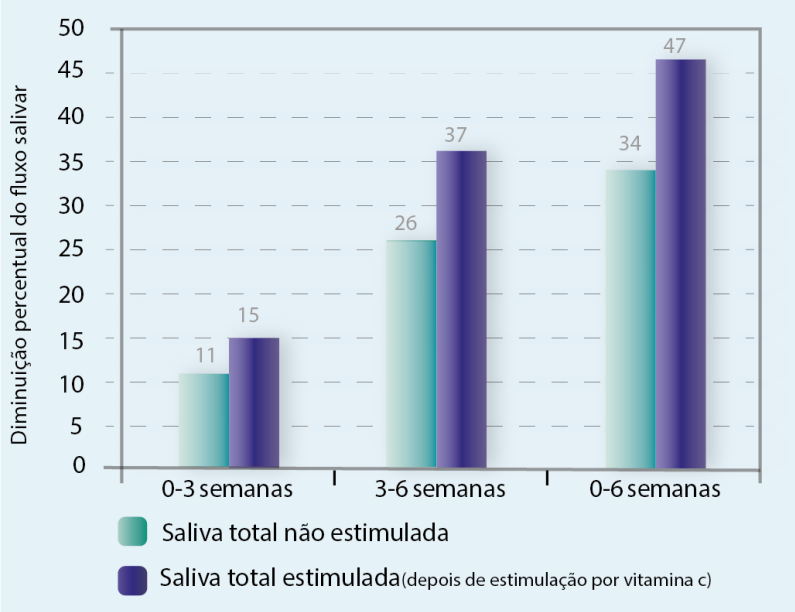

Figura 12. Mudanças ocorridas no fluxo salivar (%) em 6 semanas após início de tratamento por radioterapia (adaptado de Khosa, Vahanwala e Pagare 2012).

A diminuição súbita do fluxo salivar nos primeiros dias ocorre, não devido à perda de células secretoras, mas como resultado de danos infligidos pela radiação à membrana plasmática, de forma seletiva, nas células secretoras provocando uma perturbação no funcionamento dos recetores muscarínicos que estimulam a secreção de água (Buchali *et*

al., 2013; Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006; Vissink *et al.*, 2010). Existe igualmente uma reação inflamatória degenerativa, especialmente das células serosas, que afeta o parênquima e o tecido conjuntivo de suporte, que conduzem às alterações qualitativas anteriormente descritas (Feio e Sapeta, 2007; Rolim, Costa e Ramalho, 2011).

A diminuição do fluxo salivar é igualmente acompanhada por alterações na composição salivar, com aumentos nas concentrações de sódio e cloreto como resultado da diminuição da capacidade de reabsorção dos ductos das glândulas salivares (Koshy *et al.*, 2011; Pinna *et al.*, 2015). Verifica-se igualmente um aumento nas concentrações de cálcio e magnésio, sem, no entanto, haver alteração substancial na concentração de potássio. O pH sofre uma redução de cerca 7 para 5 após ingestão de açúcares, torna-se difícil o retorno a pH neutro, devido à redução da concentração de bicarbonato na saliva produzida pelas parótidas. Verifica-se ainda uma diminuição na concentração de proteínas e da α-amilase (Koshy *et al.*, 2011).

Na xerostima aguda, o doente pode apresentar uma mucosa oral seca e possuir secreções espessas e pegajosas. Como resultado da xerostomia surge a disgeusia (alterações no paladar), halitose (como resultado do depósito de restos alimentares na cavidade oral), glossodinia (ardência da língua) e ulceração nos cantos da boca (queilite) (Kalmykow, 2012).

Apesar da possibilidade de recuperação da função salivar 12 a 18 meses após a radioterapia, dependendo da dose recebida e do volume glandular irradiado, esta pode regredir tardiamente e com efeitos colaterais irreversíveis como resultado de uma toxicidade tardia (Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006; Mital, Singh e Bala, 2015; Shinta *et al*, 2014). Estes efeitos podem surgir meses ou anos após a finalização do tratamento e resultam da perda de células secretoras, alteração do epitélio dos ductos, infiltração linfocitária, atrofia, fibrose, degeneração lipídica (acumulação de lípidos no citoplasma das células parenquimatosas) e danos vasculares (Blanco e Chao, 2008; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009). A perda definitiva das células deve-se à morte celular das células progenitoras e estaminais, impossibilitando assim a renovação celular necessária ao normal funcionamento das células secretoras (Dirix, Nuyts e Van der Bogaert, 2006). Nestes casos, a xerostomia passa a ser um problema crónico, resultante de uma hipofunção salivar

severa e /ou irreversível (Pinna *et al.*, 2015). A sintomatologia associada à xerostomia crónica inclui não só as manifestações clínicas da xerostomia aguda como também infeções orais recorrentes, microbianas e fúngicas (candidíase oral), deterioração ou atrofia do epitélio oral, ulcerações da mucosa, aumento de cáries dentárias e manifestação de doença periodontal (Kalmykow, 2012). A tabela 9 mostra a classificação da severidade da xerostomia segundo uma escala numérica, no decurso e após tratamento por radioterapia:

Tabela 9. Grau de severidade de xerostomia antes e após tratamento com radioterapia (RT) (adaptado de Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015)

	AGUDA (ATÉ 90 DIAS DEPOIS DO INICIO DA RT)	**CRÓNICA (MAIS DE 90 DIAS DEPOIS DO INICIO DA RT)**
GRAU 1	Saliva ligeiramente mais espessa. (necessidade de fluidos adicionais)	Pequena secura da mucosa oral; boa resposta ao estimulo salivar
GRAU 2	Saliva espessa e pegajosa. (necessidade de alterações na dieta)	Secura moderada da mucosa oral, fraca resposta ao estimulo salivar
GRAU 3	Nutrição oral inadequada relacionada com alterações nas glândulas salivares	Secura completa da mucosa oral, sem resposta ao estimulo salivar
GRAU 4	Necrose aguda das glândulas salivares	Fibrose

A perda de qualidade de vida do indivíduo por desenvolvimento de uma xerostomia crónica, secundária a uma hipofunção salivar, encontra-se claramente justificada pela sintomatologia clínica desenvolvida e a aposta na prevenção e tratamento desta condição poderá melhorar significativamente este aspeto.

3. A importância da saliva artificial

3.1 Modo de atuação/ação

A saliva artificial é utilizada, após o tratamento com radioterapia, nos casos de xerostomia moderada a severa, quando a estimulação da secreção residual é insuficiente ou mesmo inexistente. Tem o objectivo de um alívio sintomático das condições de secura da boca, dos problemas associados como o desconforto e a dor, servindo igualmente como

meio preventivo das consequências associadas à xerostomia (Mravak-Stipetić, 2012; Sasportas *et al.*, 2013; Vissink *et al.*, 2010).

A saliva artificial permite replicar algumas propriedades essenciais da saliva produzida naturalmente como a capacidade de lubrificação, hidratação, viscosidade e efeitos antimicrobianos, além da capacidade de regular o pH entre 6 e 7 (Bartels, 2016; Rolim, Costa e Ramalho, 2011; Sasportas *et al.*, 2013). Na tabela 10 encontram-se indicadas as semelhanças e diferenças entre a saliva natural e a saliva artificial:

Tabela 10. Diferenças entre a saliva natural e artificial nas propriedades mais significativas (adaptado de Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015).

Características significativas	**Saliva natural**	**Saliva artificial**
Natureza muco adesiva	✔	✔
Lubrificação	✔	✔
Proteção	✔	✔
Acão digestiva	✔	x
Ação enzimática	✔	x

Embora a saliva artificial pretenda reproduzir grande parte das características químicas e biofísicas da saliva natural, alguns constituintes como a amílase salivar, imunoglobulinas, algumas enzimas bacterianas e outras proteínas presentes na saliva, não se encontram ainda presentes, pelo que mais investigação deverá ser efetuada neste campo (American Dentistry Society, 2007; Mravak-Stipetić, 2012; Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015).

A utilização de saliva artificial parece aliviar os sintomas de xerostomia em cerca de 40% dos doentes, embora este alívio seja apenas temporário (Sasportas, 2013). Devido à natureza dinâmica da cavidade oral, os substituintes da saliva são removidos pouco tempo após a aplicação, devido à deglutição (American Dentistry Society, 2015). Isto implica a necessidade de aplicações frequentes, antes e depois das refeições, humedecendo toda a mucosa e de modo a formar uma coleta sob a língua (Feio e Sapeta, 2005, Sasportas *et al*, 2013). Dependendo dos casos a necessidade de aplicação poderá ir até de hora a hora, o

que implica uma elevada utilização de produto com custos significativos para tratamentos prolongados (Bathia *et al.*, 2015; Feio e Sapeta, 2005, Sasportas *et al*, 2013).

Ainda assim, os substituintes salivares atualmente são soluções aquosas que contêm sais de fosfato e de cálcio, que exercem um efeito importante na normalização do pH oral e restauram o equilíbrio entre a mineralização e desmineralização dentária. São constituídos ainda por eletrólitos presentes geralmente na saliva e algumas enzimas com função antimicrobiana (lizosima, lactoferrina e lactoperoxidase) (Silva *et al.,* 2012; Singh *et al.*, 2013). A viscosidade é obtida à custa da presença de mucinas, carboximetilcelulose ou glicerol (Mravak-Stipetić, 2012; Pinna *et al.*,2015; Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015).

Segundo Dabic e Boras, 2014, a saliva artificial ideal deverá "fornecer lubrificação, impedir a colonização da microflora responsável pelas cáries dentárias e gengivites e revestir os tecidos moles da agressão ambiental e dessecação".

3.2 Tipos de saliva artificial

Existem essencialmente dois tipos de saliva artificial que são comercializados: as que têm por base a carboximetilcelulose (CMC) e as que têm por base as mucinas (Singh *et al.*, 2013).

Embora as primeiras tenham sido concebidas para melhorar a lubrificação e a viscosidade, a CMC apresenta apenas valores intermédios de viscosidade, pouca capacidade para reduzir a tensão superficial e não forma uma película protetora em contacto com superfícies hidrofóbicas (Coimbra, 2009; Singh *et al.*, 2013). Já a saliva artificial que apresenta como base as mucinas, apresenta o dobro da viscosidade da saliva natural e forma filmes em superfícies hidrofóbicas, o que poderá justificar a sua maior durabilidade e a sua preferência por parte dos doentes (Coimbra, 2009; Sasportas, 2013; Singh *et al.*, 2013). As mucinas são obtidas a partir de tecidos gástricos de suíno ou a das glândulas submaxilares do bovino, tendo por isso propriedades reológicas mais aproximadas da saliva natural (Singh *et al.*, 2013).

Os constituintes acrescentados nas preparações podem variar entre si, mas incluem na generalidade iões fluoreto, fosfato e cálcio, com vista a melhorar a remineralização dentária, metil ou propil parabenos como agentes conservantes e aromas (sorbitol). O xilitol, óleo de azeitona e a betaína são também eficazes quando utilizados nessas preparações para o alívio dos sintomas da boca seca (Kalmykow, 2012; Pinna *et al.*, 2015; Sasportas *et al*, 2013; Singh *et al.*, 2013). Nas tabelas 11 e 12 encontram-se duas possíveis formulações farmacêuticas para um substituto salivar com CMC e um substituto salivar com mucinas:

Tabela 11. Preparação de uma saliva artificial com base em CMC (adaptado de Singh *et al.*, 2013)

Carboximetilcelulose de sódio	10,00g
Cloreto de potássio	0,62g
Cloreto de sódio	0,87g
Cloreto de magnésio	0,06g
Cloreto de cálcio	0,17g
Hidrogeno ortofosfato de dipotássio	0,80g
Dihidrogeno ortofosfato de potássio	0,30g
Fluoreto de sódio	0,0044g
Sorbitol	29,95g
Solução de tartrazina	0,1ml
Metil p-hidroxibenzoato	1,00g
Essência de limão	5,00ml
Água para perfazer o total de	1L

Tabela 12. Preparação de uma saliva artificial com base em mucinas (adaptado de Singh *et al.*, 2013)

Mucina	35,00g
Cloreto de potássio	1,20g
Cloreto de sódio	0,85g
Hidrogeno ortofosfato de dipotássio	0,35g
Cloreto de magnésio	0,05g
Cloreto de cálcio	0,20g
Xilitol	20,00g
Água para perfazer o total de	1L

Com a finalidade de proporcionar a lubrificação máxima, alguns substituintes da saliva contêm glicerol na sua composição para que a mucosa se mantenha hidratada e lubrificada por mais tempo do que se for só com água (Vissink *et al.*, 2010) A essência de limão e ácido cítrico podem ser adicionados com vista a provocar alguma estimulação residual, mas para pessoas que não reajam a qualquer estímulo gustativo, a utilização deste tipo de saliva artificial não produzirá qualquer efeito, além de baixar ainda mais o pH salivar, já de si comprometido (Mravak-Stipetić, 2012; Pinna *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2013). Apesar das vantagens apresentadas pelo glicerol, este poderá sofrer fermentação na cavidade oral, levando igualmente à produção de ácidos (Aykut-Yetkiner, Wiengand e Attina, 2014).

Os substituintes salivares existem na forma de spray, de gel e ainda de pastilhas (Mravak-Stipetić, 2012; Pinna *et al.*, 2015). Embora a formulação em spray seja a mais utilizada, a formulação em gel pode ser particularmente útil para utilização noturna, uma vez que contém uma textura mais espessa, podendo alinhar-se melhor com a mucosa oral e o esmalte, e fornecendo assim uma sensação de hidratação mais prolongada (Sasportas *et al.*, 2013).

Com base nestes dados, o profissional de saúde deverá recomendar ao doente qual o substituinte salivar mais adaptado ao caso e consoante a gravidade da xerostomia (Vissink *et al.*, 2010).

4. Mecanismos de prevenção e tratamento a desenvolver no futuro

4.1 Prevenção da xerostomia

A xerostomia envolve uma série de fatores que devem ser contabilizados aquando da sua avaliação. No caso da radioterapia da cabeça e do pescoço, deverão ser contabilizados não só os efeitos da radiação, como a de uma associação com quimioterapia ou a utilização de outros medicamentos suscetíveis de provocar xerostomia (Aykut-Yetkiner, Wiengand e Attina, 2014; National Cancer Institute, 2016).

Esta deverá, portanto, ser uma gestão integrada onde deverão ser incluídos:

- Higiene Oral Rigorosa

- Técnicas de radiação que preservem as glândulas salivares

- Proteção da radiação

- Estratégias que permitam melhorar a função salivar

Higiene Oral

Segundo o National Cancer Institute, 2016, as medidas a adotar na prevenção da xerostomia devem passar por:

- Visitar um dentista antes do tratamento com radioterapia para avaliar a saúde oral e fazer os eventuais tratamentos necessários. Este procedimento deverá ser realizado cerca de 3 semanas antes do início do tratamento. Após o desenvolvimento da xerostomia estas visitas deverão manter-se regulares (a cada 3 meses) para prevenir possíveis infeções e controlar o aparecimento de cáries dentárias (Mittal, Singh e Bala, 2015, Pinna *et al.*, 2015);

- Escovar os dentes após cada refeição e ao deitar com uma escova suave e uma pasta contendo fluor. Utilizar um elixir 4 a 6 vezes ao dia especialmente após as refeições. Um elixir de clorohexidina poderá ser útil na prevenção de bactérias por redução de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* (Pinna *et al.*, 2015);

- Utilizar o fio dental uma vez por dia,

- Após o início da radioterapia utilizar produtos com flúor;

- Beber água várias vezes ao dia para manter a hidratação e se necessário utilizar saliva artificial;

- Evitar a utilização de produtos dentários contendo álcool para não provocar maior secura oral.

Técnicas de radiação que preservem as glândulas salivares

A técnica de radiação de intensidade modulada, passa pela aplicação de radiação com base num planeamento otimizado e controlado por computador que gere a distribuição de doses, permitindo irradiar a lesão de forma seletiva e com uma dosagem mais específica de radiação, minimizando a dose aplicada nos tecidos glandulares adjacentes (Coimbra, 2009; Grundmann, Mitchell e Limesand, 2009).

Outra forma de preservar as glândulas salivares, é mantendo uma dose média de radiação de 20 Gy aplicada a uma das glândulas ou de 26 Gy, evitando assim uma xerostomia severa (Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015).

A radioterapia por protões permite uma maior distribuição da dose de radiação, quando comparada com a radiação por fotões, minimizando assim a dose nos tecidos saudáveis e reduzindo os efeitos agudos e efeitos secundários tardios. Na tabela 13 encontram-se as vantagens da radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia de protões, face à radioterapia convencional:

Tabela 13. Benefícios das terapias de intensidade modulada (IMRT) e radioterapia por protões em relação à radioterapia (RT) convencional (adaptado de Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015).

Técnicas	Benefícios face à RT convencional
IMRT	• Libertação da dose exata de radiação • Precisão na distribuição da dose de radiação no tecido tumoral • Fornecimento de melhores oportunidades para salvaguardar as

	glândulas salivares • Fornecimento de proteção significativa aos tecidos saudáveis contra de radiação acumulada. • Preservação da taxa de fluxo saliva suficiente • Marcada diminuição da taxa de xerostomia.
Radioterapia por protões	• Permite uma maior distribuição de dose de radiação • Poupa os tecidos normais, por aplicação de doses mínimas. • Declínio considerável dos efeitos agudos e tardios induzidos pela radio terapia

Proteção da radiação

Os radioprotetores permitem proteger os tecidos saudáveis contra os efeitos citotóxicos da radioterapia (Mravak-Stipetić, 2012). Entre esses radioprotetores encontram-se a amifostina e o tempol (Coimbra, 2009; Mravak-Stipetić, 2012; Vissink *et al*, 2010). A amifostina protege as glândulas salivares dos danos provocados pelos radicais livres durante a radiação, e pode ser aplicada por via subcutânea ou intravenosa, sendo a última mais tóxica do que a primeira (Coimbra, 2009; Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015; Vissink *et al.*, 2010). O tempol é um nitróxido estável, que fornece proteção através da oxidação de metais de transição e imita a superóxido dismutase removendo os radicais livres (Tariq, Jamshaid e Majeed, 2015; Vissink *et al.*, 2010). A sua utilização tem reduzido significativamente a hipofunção salivar resultante da aplicação da radioterapia (Vissink *et al.*, 2010).

No futuro, espera-se que o tratamento da xerostomia resultante da hipofunção salivar comece por uma restauração da função salivar, através de terapia genética e terapia com células estaminais. A terapia genética baseia-se na possibilidade de conseguir uma transferência genética que possibilite a obtenção de fluido secretor a partir do epitélio ductal de glândulas salivares irradiadas, considerando que as células do ducto poderiam servir como células secretoras de água desde que houvesse uma via de transporte da água contida nas membranas celulares do ducto (Vissink *et al.*, 2010). A terapia com células

estaminais tem como objetivo restaurar as células estaminais perdidas durante a radiação por forma a restabelecer a homeostase dos tecidos afetados (Vissink *et al.*, 2010).

4.2 Estratégias de melhoria da função salivar

A função salivar poderá ser melhorada sobretudo no que diz respeito ao fluxo salivar estimulado, quer através de estímulos mecânicos, quer através de estímulos gustativos Kalmikow, 2012). Caso ainda haja tecido funcional glandular, a mastigação pode ajudar na produção de secreção salivar estimulada, utilizando por exemplo uma pastilha de mascar (Feio e Sapeta, 2005; Kalmikow, 2012). A estimulação gustativa poderá ser conseguida ao chupar comprimidos de vitamina C. A sua utilização não deverá ser frequente na medida em que o ácido cítrico aumenta também a erosão dentária (Feio e Sapeta, 2005; Kalmikow, 2012; Singh *et al.*, 2013).

Caso estes estímulos não se revelem suficientes, deve recorrer-se a agentes farmacológicos sistémicos como é o caso da policarpina (Jham e Freire, 2006). A policarpina é um parassimpaticomimético, agonista muscarínico não seletivo. Disponível sob a forma de comprimidos (5mg), deve ser administrado 3 vezes por dia com as refeições, tendo um feito de duas a três horas. Caso não se verifiquem resultados, esta dose pode ser duplicada (Feio e Sapeta, 2005). A policarpina atua através de um estímulo na função residual das glândulas salivares (Bartels, 2016). No entanto, os seus efeitos cessam, quando se pára a sua administração. Verifica-se, no entanto que o efeito é mais eficaz se esta for utilizada antes, durante e após o tratamento com radioterapia (Bartels, 2016; Vissinki *et al.*, 2010). A policarpina está contra-indicada em doentes asmáticos (Bartels, 2016).

A acupuntura também se revela eficaz na produção de estímulo tanto do fluxo estimulado como de não estimulado, através de uma estimulação do sistema nervoso parassimpático, o qual resulta num afluxo de sangue às glândulas salivares com regeneração de tecido salivar e aumentando a produção de saliva (Bartels, 2016; Feio e Sapeta, 2005; Vissinki *et al.*, 2010).

IV. Conclusão

Devido à importância que a saliva apresenta na gestão de várias funções essenciais ao bem-estar do indivíduo, qualquer alteração na sua produção, quer a nível de qualidade, quer a nível de quantidade deve ser avaliada, para que as repercussões desse bem-estar não sejam nocivas a ponto de afetar a sua qualidade de vida.

O cancro da cabeça e do pescoço, tem como tratamento preferencial a radioterapia, o que resulta em queixas frequentes de xerostomia por parte dos doentes, devido aos danos provocados pela radiação nas glândulas salivares. Estes danos podem ser menores ou maiores, consoante a dose de radiação aplicada, e consequentemente o grau de xerostomia poderá ir desde sintomas leves a sintomas severos que comprometem significativamente a qualidade de vida do doente, sendo o caso mais grave o de desenvolvimento de uma xerostomia crónica.

Nos casos em que a função salivar se encontra irremediavelmente danificada e não existe forma de estimular a secreção glandular, recorre-se a tratamentos paliativos, cujo objetivo é proporcionar algum conforto ao doente, sem, no entanto, ser possível restabelecer a produção de saliva.

As salivas artificiais têm como objetivo principal mimetizar o mais possível a saliva natural, de modo a diminuir a sensação de secura na boca e através de alguns componentes prevenir algumas situações decorrentes da falta de saliva, como por exemplo o aumento do número de cáries e a diminuição da perceção do paladar.

Dos dois tipos de saliva artificial produzida, baseadas em carboximetilcelulose e mucinas, as últimas parecem as preferidas dos doentes, não só por possuirem propriedades reológicas mais aproximadas da saliva natural, como por terem maior tempo de duração na boca. Esta é de facto uma vantagem, uma vez que as salivas artificiais têm que ser aplicadas regularmente, implicando um grande consumo de produto e consequentemente gastos económicos de dimensão considerável. Como alguns destes produtos possuem componentes destinados a estimular a produção de saliva, a sua prescrição deve ser efetuada de forma cuidada, já que nos casos em que esta é praticamente inexistente, os

danos poderiam ser maiores que os benefícios, devido ao caráter ácido desses componentes.

A forma de comercialização destes produtos é vasta, sob a forma de sprays, géis e drageias e a sua aquisição deverá ser escolhida com base nas preferências de cada doente e da sua condição no momento.

A adoção de boas medidas de higiene oral, uma boa hidratação e um regime alimentar equilibrado poderão ser excelentes aliados destes substitutos da saliva na melhoria da xerostomia e das suas consequências mais nefastas.

V. Referências Bibliográficas

ADA- American Dentistry Society (2007). Oral moisturisers-products that can relief dry mouth. *JADA*, 138, pp. 1044.

ADA- American Dentistry Society (2015). Managing Xerostomia and salivar gland hypofunction. **[Em linha]**. Disponível em http://www.ada.org/~/media/ADA/Science%20and%20Research/Files/CSA_Managing_Xerostomia.pdf?la=en [**Consultado em** 24/04/2016].

Almeida, P *et al.* (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. J Contemp Dent Pract, 9(3), pp. 2-11.

Atri *et al.* (2007). Management of radiation induced xerostomia in head and neck cancers. *J Oral Health Comm Dent*, 1(2), pp. 33-39.

Aykut-Yetkiner, A. e Wiengand, A. e Attina, T. (2014). The effect of saliva substitutes on enamel erosion in vitro. *Journal of Dentistry*, 42(6), pp.720-725.

Bartels, C. (2016). Xerostomia: helping patients with dry mouth. **[Em linha]**. Disponível em http://www.oralcancerfoundation.org/complications/xerostomia.php [**Consultado em** 12/05/2016].

Fehrenback, M. e Popowics, T. (2016). *Illustrated Dental Embriology, Histology and Anatomy*. 4th edition. Washington, pp. 132-140.

Bathia *et al.* (2015). A randomized clinical trial of salivary substitute as an ajunct to scaling and root planning for management of periodontal inflammation in mouth breathing patient. *Journal of Oral Science*, 57(3), pp. 241-247.

Berkowits, N. (2015). Oral Cavity. In: Stranding, S. (Ed.). *Gray´s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 41st Edition. London, Churchill Livingston/Elsevier, pp. 507-534.

Bhandare, N. e Mendenhall, W. (2012). A literature review of late complication of radiation therapy for head and neck cancers: incidence and dose response. *J Nuc Med Radiat Ther*, Supp 2, pp. 2-9.

Blanco, A e Chao, C. (2008). Management of radiation induced head and neck injury. In: Small, W. and Woloschak, G. (Ed.). *Radiation Toxicity: A Practical Guide*, Volume 128 of the series *Cancer Treatment and Research*, pp. 23-41.

Brandtzarg, P. (2013). Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol*. 5, 10.3402.

Buchali, A. *et al.* (2013). Influence of radiation dose to salivary glands on xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Journal of Cancer Therapy*, 4, 188-194.

Campos *et al.* (2011). O papel da imunoglobulina A secretora no mecanismo de defesa da mucosa bucal. *Pes Brs Odontoped Clin Integr*, 11(1), pp 139-143.

Campos, T. *et al.* (2001). Secreção salivar: estímulos gustativos e táteis na língua. **[Em linha]**. **Disponível em** http://www.dammons.com/nutri/trabalho/trab_saliva.asp [**Consultado em** 13/04/2016].

Carrasco, M. *et al.* (2005). Defensinas Gengivales. Conexión entre las respuestas inmunitarias innatas y de adaptación.
[Em linha]. **Disponível em** http://documents.mx/download/link/defensinas-gingivales
[**Consultado em** 22/04/2016].

Coimbra, F. (2009). Xerostomia. Etiologia e tratamento. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 50, pp. 159-164.

Comba, A. (2007). Salivary Glands.
[Em linha]. **Disponível em** http://flipper.diff.org/app/items/info/367
[**Consultado em** 11/04/2016].

Constanzo, L. (2010). *Fisiologia*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Lda., pp. 345-346.

Couto, J. e Lopes, J. (2010). The influence of age in the speed of salivar flow in adults. *RFO*, 15(2), pp. 135-138.

Dabic, T. e Boras, V. (2014). Evaluation of topical therapies in the treatment of hyposalivation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(5), pp. 81-84.

Dawes, C. (2008). Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *Journal of the American Dental Association*, 139(2), pp. 18S-23S.

Dawes, C. *et al.* (2015). The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Arch Oral Biol., 60, pp. 863-874.

Dawes, C. (2015). Salivary protection against toothwear and dental caries. **[Em linha]**. **Disponível em** http://pocketdentistry.com/5-salivary-protection-against-toothwear-and-dental-caries/ [**Consultado em** 15/04/2016].

Deshpande, R. *et al.* (2011). Age-related changes of the human salivary secretory total protein complex and trace elements in children between the age group of 3-16 years. *J Biomed Sci and Res*, 3(1), pp. 362-367.

Dirix, P., Nuyts, S. e Van der Bogaert, W. (2006). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer*, 107(1), pp. 2525-2534.

Ekström, J. *et al.* (2012). Saliva and the control of its secretions. In: Ekber, J. (Ed.). *Dysphagia: Diagnosis and Treatment. Springer Berlin Heidelberg*, pp. 19-47.

Falcão, D. *et al.* (2013). Sialomentria: aspectos de interesse clínico. *Rev Bras Reumatol*, 53(6), pp. 525-531

Fennoll-Palomares, C. *et al.* (2004). Unstimulated salivary flow rate, H and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig*, 96 (11), pp. 773-783.

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

Grundmann, O. e Mitchell, G. e Limesand, K. (2009). Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapeutics. *J Dent Res*, 88(10), pp.894-903.

Humphrey e Williamson (2001). A review of saliva: normal composition, flow and function. *J Prosthet Dent*, 85(2), pp. 162-9.

Jham, B e Freire, A. (2006). Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 72(15), pp. 704-708.

Kalmykow, B. (2012). Management of radiation induced xerostomia. **[Em linha]**. **Disponível em** http://www.oncolink.org/resources/article.cfm?id=1054 [**Consultado em** 21/05/2016].

Kielbassa, A. *et al.* (2006). Radiation-related damage to dentition. *The Lancet Oncology*, 7(4), pp. 326-335.

Kierszenbaum, A. and Tres, L. (2015). *Histology and Cell Biology: an introduction to patology*. 4th edition. New York, Mosby, pp. 489-494.

Khosa, S., Vahanwala, S. e Pagare, S. (2012). Correlation of Parotid Gland Function in Head and Neck Cancer Patients treated with Intensity-modulated Radiotherapy. *Int J Head and Neck Surg*, 3(1), pp. 1-4.

Khurana, I. (2008). *Essentials of medical physiology*. Rohtak, Índia, Elsevier, pp. 352-353.

Koepen, B. e Stanton, B. (2010). *Physiology*. Updated edition, Philadelphia, Mosby Elsevier.

Koshy, G. *et al.* (2011). Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian Journal of Cancer*, 4, pp. 289-295.

Löfgren, C. *et al.* (2012). A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health*, 12 (29), pp.1-16.

Lopes, F. *et al.* (2008). Estudo sobre xerostomia, fluxo salivar e enfermidades sistêmicas em mulheres na pós-menopausa. *Rev Gaúcha Odontol*, 56(2), pp. 127-130.

Lucena, A. *et al.* (2010). Fluxo saliva em pacientes idosos. *Rev Gaúcha Odontol*, 58(3), pp. 301-305.

Mafra, D. e Cozzolino, S. (2004). Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr*, 17(1), pp. 79-87.

Mamta, S. *et al.* (2013). Oral fluid: composition and functions: A review. *J Pharm Biomed Sci.*, 37(37), pp. 1932-1941.

Matsui *et al.* (2011). Alterações sialoquímicas e sialométricas de pacientes com paralisia cerebral: uma revisão de literatura, *Rev CEFAC*, 13(1), pp. 159-164.

McGill Molson. Foundations in medicine.
[Em linha]. **Disponível em**
http://www.oerafrica.org/FTPFolder/Website%20Materials/Health/OER%20Sampler/Univ%20Botswana%20Medical%20School/ [**Consultado em** 22/06/2016].

Mittal, K., Singh, A. e Bala, N. (2015). Radiotherapy induced xerostomia in head and neck cancer patients. *International Journal of Scientific and Research Publication*, 5(7), pp. 1-4.

Mortasavi, H. *et al.* (2014). Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. *Ann Med Health Sci Res*, 4(4), pp. 503-510.

Murthykumar, K. (2014). Saliva composition and function: a review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Health Care*, 4(3), pp. 72-77.

Mravak-Stipetić, M. (2012). Xerostomia-diagnosis and treatment. *RAD 514 Medical Sciences*, 38(2012), pp. 69-71.

National Cancer Institute (2016). Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation – patient version.
[Em linha].**Disponível em** http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-pdf [**Consultado em** 14/05/2016].

OMS – Organização Mundial de Saúde (2014). Locally advanced squamous carcinoma of the Head and Neck. **[Em linha]**. **Disponível em** http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf [**Consultado em** 10/05/2016].

Panat, S. *et al.* (2013). Sialochemistry- an emerging oral diagnostic tool. *Journal of Dental Sciences and Oral Rehabilitation*, 4(4), pp. 1-3.

Pandey, A. (2014). Physiology of Saliva: An Overview. *Journal of Dentistery Indonésia*, 21 (1), pp. 32-38.

Pedersen, A. *et al.* (2003). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Diseases*, 8, pp. 117-129.

Pedersen, A. (2007). Saliva. Institute of Odontology. **[Em linha]**. **Disponível em** http://www.zendium.dk/Files/zendium.dk/material/publikationer/saliva.pdf [**Consultado em** 22/03/2016].

Pinna, R. *et al.* (2015). Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 171-188.

Ratko *et al.* (2014). Radiotherapy tretaments for head and neck cancer update. [**Em linha**]. **Disponível em** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269018/pdf/Bookshelf_NBK269018.pdf [**Consultado em** 24/04/2016].

Rolim, P., Costa, L. e Ramalho, L. (2011). Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. *Radiol Bras*, 44(6), pp. 388-395.

Ross, M. e Pawlina, W. (2011). *Histology. A text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 548.

Sasportas, L. *et al.* (2013). Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116(2), pp. 37-51.

Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2005). *Anatomia & Fisiologia*. Loures, Lusociência, pp. 883-884.

Schmitt, C. (2011). Radiotherapy: IMRT reduces incidence of xerostomia in patients with head and neck cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8, pp. 194-199.

Shinta *et al.* (2014). Unstimulated salivary flow rate corresponds with severity of xerostomia: evaluation using xerostomia questionnaire and Groninger radiotherapy-induced xerostomia questionnaire. *Journal of Dentistry Indonesia*, 21(1), pp. 5-10.

Silva *et al.* (2012). Influence of artificial saliva in biofilm formation of *Candida Albicans* in vitro. *Braz Oral Res*, 26(1), pp. 24-8.

Silva, L. *et al.* (2007). Estudo sobre o fluxo salivar e xerostomia em mulheres na pré e pós-menopausa. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7(2), pp. 125-129.

Singh, O. *et al.* (2013). How to manage xerostomia in prosthodontics???. *Dental Journal* of Advance Studies, pp. 144-151.

Singh, M. e Tonk, R. (2012). Xerostomia: Etiology, Diagnosis and Management. **[Em linha]**. **Disponível em** http://www.dentalcetoday.com/courses/117%2FPDF%2FDT_Oct_12_154_fnl.pdf [**Consultado em** 10/04/2016].

Smith, P. (2004). Mechanisms of salivar secretion. In: Edgar, W. e O'Mullan, D. e Dawes, C.(Ed.). *Saliva and oral health*. 3rd edition. London, British Dental Association, pp. 1-16.

Tariq, A., Jamshaid, M. e Majeed, I. (2015). Xerostomia: post radiation management strategies. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 4(3), pp. 33-45.

Teixeira, H. *et al.* (2012). Calcium, amylase, glucose, total protein concentrations, flow rate, pH and buffering capacity of saliva in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances. *Dental Press J Orthod*, 17(2), pp. 157-161.

Thotová, L. *et al.* (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*., 5(73), pp. 1-23.

Weiss, P. (2008). Some notes on saliva. **[Em linha]**. **Disponível em**

http://www.mambaby.com/uploads/tx_dddownload/Abstract1741.pdf. [**Consultado em** 02/03/2016].

Weinberg, M. *et al.* (2011). Dental complications of head and neck cancer radiotherapy. *US Pharm*; 36 (9) (Oncology suppl), pp. 3-7.

Whelton, H. (2004). Introduction: the anatomy and physiology of salivary glands. In: Edgar, W. e O'Mullan, D. e Dawes, C.(Ed.). *Saliva and oral health*. 3rd edition. London, British Dental Association, pp. 1-16.

Wu, K. *et al.* (2008). Relationship between unstimulated salivary flow rate and composition of healthy children in Taiwan. *Chang Gung Med J*, 31(3), pp. 281-286.

Villa, A., Connell, C. e Abati, S. (2015). Diagnosis and management of xerostomia and hyposaliation. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, pp. 45-51.

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