

Amândio José Nova Campos

Biblioteca UFP

Leitura Interna

*Estudo clínico em pacientes medicados com Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalida: avaliação da Função Salivar e repercussão a nível oral*

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA  
Faculdade de Ciências da Saúde

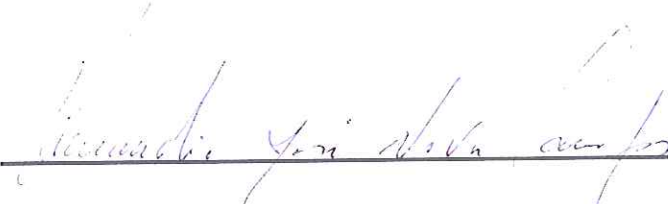
Porto, 2008

Amândio José Nova Campos

Leitura Interna

*Estudo clínico em pacientes medicados com Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalida: avaliação da Função Salivar e repercussão a nível oral*

“Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Licenciada em Medicina Dentária”

---

## SUMÁRIO

A saliva desempenha múltiplas funções e tem um papel vital na protecção da saúde dos tecidos moles e duros da cavidade oral. As reduções no fluxo salivar manifestam-se mais frequentemente como sintomas de boca ressequida sendo esta queixa subjectiva denominada xerostomia. Embora a xerostomia seja o indicativo mais frequente de redução da produção salivar, não está invariavelmente associado com hipossalivação.

A depressão é a mais comum das doenças mentais estando os antidepressores na primeira linha do tratamento da maioria dos doentes com depressão e a esta classe terapêutica estão, inevitavelmente, associados efeitos secundários e reacções adversas sendo a xerostomia um sintoma que parece ser transversal a todos eles.

Este estudo, epidemiológico, observacional, transversal, analítico tipo caso-controlo, retrospectivo, tem como objectivo avaliar o possível impacto indirecto dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRS/ISRSN) na integridade dentária e na mucosa oral, tendo em conta o fluxo salivar em repouso e estimulado, relacionando com o tempo de toma, o pH salivar e o diagnóstico de xerostomia, tendo sido inspeccionada, detalhadamente, a mucosa oral.

A amostra em estudo contou com 60 pacientes os quais foram divididos em dois grupos: 30 medicados com inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina e os outros 30 não medicados e sem sintomas.

Conclui-se que: o tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma inversa, o FSE, isto é, com a duração do tempo de toma, o FSE tende a diminuir e de forma directa, a xerostomia, isto é, quanto maior a duração do tempo de toma, maior a sensação subjectiva de boca seca.

Palavras-chave: Xerostomia; Hipossalivação; Glândulas salivares; Antidepressores; Saliva.

## ABSTRACT

Saliva has multiple functions and plays a vital role in protecting the health of hard and soft tissues in the oral cavity. Reductions in salivary flow manifest themselves more often as symptoms of dry mouth being subjective complaint called xerostomia. Although xerostomia is the most frequent indication of reduced saliva production, is not invariably associated with the licensee hipossalivation.

The depression is the most common mental disorders and antidepressants are in the first line of treatment for most patients with depression and this therapeutic class is, inevitably, associated side effects and adverse reactions and xerostomia is a symptom that seems to cross all of them.

This study, epidemiological, observational, cross-analytical type case-control, retrospective, aims to assess the possible indirect impact of selective reuptake inhibitors of serotonin and norepinephrine (SSRI/SNSRI) in dentistry and integrity in oral tissues, taking into account salivary flow at rest and stimulated by linking with the time of taking the salivary pH and diagnosis of xerostomia, and was inspected in detail, the oral tissues.

The sample under study had 60 patients who were divided into two groups: 30 medicated with selective reuptake inhibitors of serotonin and norepinephrine and the other 30 non-medicated and without symptoms.

It was concluded that: the time of taking SSRI/SNSRI influence, in reverse, the ESF, that is, with the length of time that takes, the ESF tends to decline and in a direct manner, xerostomia, that is, as the longer the duration of time that takes, the more subjective sensation of dry mouth.

Key-words: Xerostomia; Hipossalivation; Salivary Glands; Antidepressants; Saliva.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Jorge Pereira, a minha gratidão pela disponibilidade, dedicação, superior orientação e pela prontidão com que me aceitou como orientando.

À Patrícia, pela inestimável colaboração, sem a qual tudo teria sido muito mais difícil.

## ÍNDICE GERAL

Índice de Figuras .....	iii
Índice de Tabelas.....	iv
Abreviaturas e Siglas .....	v
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>5</b>
I – Depressão .....	5
I.1) Conceito; características clínicas; sintomas .....	5
II – Antidepressores.....	6
II.1) Modo de acção; classificação; critérios de selecção;mecanismo pelo qual afectam a secreção salivar .....	6
III – Secreção salivar .....	10
III.1) As glândulas salivares .....	10
III.2) Características da saliva .....	10
III.3) Função; disfunção salivar; xerostomia .....	16
III.4) Características clínicas .....	26
III.5) Diagnóstico .....	27
III.6) Tratamento .....	29
III.7) Controlo da actividade das glândulas salivares .....	32
III.8) Controlo hormonal .....	33
III.9) Controlo neural .....	33
III.10) Regulação nervosa da secreção salivar .....	35
IV – Materiais e Métodos .....	36
IV.1) Objectivos .....	36
IV.2) Tipo de estudo .....	36
IV.3) Sujeitos em estudo .....	37
IV.4) Calibragem.....	37
IV.5) Recolha de dados .....	37
IV.6) Critérios de inclusão .....	38

IV.7) Critérios de exclusão .....	38
IV.8) Avaliação de xerostomia .....	38
IV.9) Determinação do fluxo salivar .....	38
IV.10) Determinação do pH .....	41
IV.11) Determinação do Índice CPO .....	41
IV.12) Avaliação da mucosa oral .....	44
V – Tratamento Estatístico .....	45
VI – Resultados .....	45
VII – Discussão .....	59
<b>CONCLUSÃO</b> .....	61
Bibliografia .....	64
Anexos	

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1:** Análise por segmento de mercado, subclasses terapêuticas, do primeiro semestre de 2007 (in. Revista da Ordem dos Farmacêuticos, 79, pp. 51-54) – pp. 8

**Figura 2:** Glândulas salivares major (in. Gray Anatomia, 1995) – pp. 10

**Figura 3:** Diagrama da arquitectura de uma glandula salivar generalizada incluindo detalhes estruturais (in. Gray Anatomia, 1995) pp.- 15

**Figura 4:** A inervação dos ductos, unidades secretoras e arteríolas numa glândula salivar generalizada (in. Gray Anatomia, 1995) – pp. 34

**Figura 5:** Regulação nervosa parassimpática da secreção salivar (in. Guyton, 2006) – pp. 35

**Figura 6:** Material utilizado na recolha e determinação da saliva – pp. 39

**Figura 7:** Posição da gaze para recolha do fluxo salivar não estimulado – pp. 39

**Figura 8:** Posição da cabeça do paciente para recolha do fluxo salivar – pp. 40

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Cronograma – pp. 3

Tabela II: Influência dos antidepressores sobre os receptores M e ai (Mj values in nM) (in. Goodman e Gilman, 2006) – pp. 9

Tabela III: Composição da saliva (in. Pellat, 1975) – pp. 12

Tabela IV: Classificação de CPOD preconizada, segundo os critérios da OMS (1997) – pp. 42

Tabela V: Coeficientes – FSE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 46

Tabela VI: Análise da Variância – FSE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 46

Tabela VII: Coeficientes – FSNE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 47

Tabela VIII: Análise da Variância – FSNE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 47

Tabela IX: Coeficientes – Xerostomia vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 49

Tabela X: Análise da Variância – Xerostomia vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 49

Tabela XI: Coeficientes – Xerostomia – pp. 50

Tabela XII: Análise da Variância – Xerostomia – pp. 50

Tabela XIII: Coeficientes – pH vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 52

Tabela XIV: Análise da Variância – pH vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 52

Tabela XV: Coeficientes – pH – pp. 53

Tabela XVI: Análise da Variância – pH – pp. 53

Tabela XVII: Coeficientes – CPO 0 % vs. pH – pp. 54

Tabela XVIII: Análise da Variância – CPO 0 % vs. pH – pp. 55

Tabela XIX: Coeficientes – CPO 0 % – pp. 56

Tabela XX: Análise da Variância – CPO 0 % – pp. 56

Tabela XXI: Coeficientes – CPO 0 % vs. Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 57

Tabela XXII: Análise da Variância – CPO 0 % vs. Tempo de toma de ISRS/ISRSN – pp. 58

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ANA** – Anticorpos antinucleares

**ANOVA** – Análise de variância

**Anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La** – antígenos nucleares precipitados.

**CPOD** – Cariados, Perdidos e Obturados por dente

**CPO 0 %** – Dentes sãos

**DW** – Teste de Durbin-Watson

**FCS-UFP** – Faculdade de Ciências da Saúde-Universidade Fernando Pessoa

**FSE** – Fluxo Salivar Estimulado

**FSNE** – Fluxo Salivar Não Estimulado

**g** – Gramas

**GY** – Gray (joules/Kg)

**HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**IFN- $\alpha$**  – Interferon alfa

**IgA** – Imunoglobulina A

**IgG** – Imunoglobulina G

**IgM** – Imunoglobulina G

**IMAO** – Inibidor da Monoaminoxídase

**IMS Health** – Intercontinental Marketing Services of Health

**INFARMED** – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

**ISRS** – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

**ISRSN** – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

**L** – Litro

**M2 e M3** – Receptor Colinérgicos

**MAO** – Monoaminoxídase

**mEq** - Milequivalentes

**mg** – Miligramas

**MG1** – Mucina altamente glicosilada

**MG2** – Mucina com cadeia simples de peptídeos glicosilada

**min** – Minuto

**ml** – Mililitro

**mv** – Milivoltes

**nM** - Nanomoles

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

## INTRODUÇÃO

É sabido que a saliva realiza várias funções importantes. Facilita a deglutição, mantém a boca húmida, serve como solvente para as moléculas que estimulam os botões gustativos, auxilia a digestão, a fala pela facilitação dos movimentos dos lábios e língua e mantém a boca e os dentes limpos tendo intervenção na manutenção da integridade da mucosa e remineralização da dentição. A saliva também tem alguma acção antibacteriana e os pacientes com salivacção deficiente apresentam maior incidência de cáries que o normal. O efeito tampão ajuda a manter um pH oral em aproximadamente 7. Também ajuda a neutralizar o ácido gástrico e alivia a pirose quando o suco gástrico é regurgitado (Jenkins, 1988).

Quanto aos factores que controlam a sua secreção a saliva parece ser única dentro dos sucos digestivos sendo controlada exclusivamente por nervos. Nenhuma hormona tem, aparentemente, controlo específico no fluxo embora isto se verifique na capacidade de alterar a sua composição (Guyton, 1992).

A diminuição da quantidade de saliva excretada tem a designação de hipossalivação enquanto o fluxo exagerado de saliva, ou hipersalivação, denomina-se sialorreia (Gonzalez, 1997).

Por xerostomia pode entender-se secura da boca devido à diminuição ou ausência de secreção salivar por aplasia ou atrofia das glândulas salivares, podendo ainda estar relacionado com carência de vitamina A, acção dos raios X e mesmo desidratação (Degoing, 2000).

A xerostomia pode também indicar disfunções relacionadas com a toma de medicamentos ou desordens fisiológicas devendo ser encarada como sintoma diferenciando-se da hipossalivação sendo esta última um sinal clinicamente mensurável (Wu e Ship, 1993).

Alterações na função salivar levam ao comprometimento dos tecidos orais e funções, e tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente. As reduções no fluxo salivar manifestam-se mais frequentemente como sintomas de boca ressequida. Embora a xerostomia seja um indicativo mais frequente de redução da produção salivar, isto não é invariavelmente associado com caso de hipofunção da glândula salivar (Silvermen, 2004).

Para avaliar estes pacientes de uma forma mais completa é necessário determinar o seu fluxo salivar. Existem diferentes métodos de determinação: fluxo salivar total estimulado e não estimulado e fluxo salivar da parótida estimulado e não estimulado, existindo diferentes valores clínicos para cada método (Wang *et al.*, 1998).

São várias as classes de fármacos que pode alterar a salivação desde analgésicos opiáceos e não opiáceos, antidiarreicos, antiacneicos e mesmo antieméticos. No entanto é na classe dos antihipertensores, nos diuréticos e em particular nos antidepressores que este efeito parece ser mais marcante (Goodman e Gilman, 2006).

Os antidepressores interferem geralmente com a recaptção sináptica de um ou mais neurotransmissores sendo a noradrenalina e a serotonina as mais relevantes no processo. Na ausência de uma teoria mecanicista simples capaz de explicar a acção dos antidepressores, convém examinar os efeitos farmacológicos que os vários fármacos possuem em comum, concentrando-se mais nas alterações adaptativas lentas que acompanham uma evolução temporal semelhante ao efeito terapêutico do que nos efeitos bioquímicos imediatos (Rang *et al.*, 2003).

Assim, os antidepressores distinguem-se essencialmente pelo seu perfil de reacções adversas e propriedades farmacocinéticas mais do que pelo padrão de eficácia terapêutica (Francês e Ross, 2002).

Neste seguimento, constata-se que os antidepressores inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRS e ISRSN), *Fluoxetina*, *Paroxetina*, *Sertalina*, *Fluvoxamina*, *Citalopran*, *Escitalopran*, *Venlafaxina*, *Tianeptina*, *Oxitriptano*, *Milanciprano*, são, actualmente, os mais prescritos apresentando menor toxicidade aguda que os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou que os anti depressores triciclicos, ausência de reacções alimentares e semelhante eficácia terapêutica. Estes fármacos apresentam contudo uma reacção adversa, comum a todos eles, que se prende com o facto de poderem provocar xerostomia. (Prontuário terapêutico, 2006).

É pois com base na referência a esta reacção adversa, no facto de ser algo comum na prática clínica encontrar pacientes com este sintoma quando fazem terapia com antidepressores,

associado ao grande volume de prescrições desta classe de antidepressores que surge a minha proposta de monografia.

Assim, no âmbito da realização do estudo referido, foi por mim elaborado um cronograma, que não sendo rígido por força de contingências inerentes a este tipo de estudo, me serviu de orientação e enquadramento temporal.

até 30/11/07	Pesquisa bibliográfica e leitura da matéria recolhida sobre o tema
01/12/07 a 21/12/07	Pesquisa nos processos do arquivo da faculdade para selecção dos pacientes
até 31/01/08	Realização do questionário (anexo2) e avaliações dos pacientes que aceitarem participar no estudo
até 29/02/08	Análise estatística dos resultados obtidos
até 30/04/08	Elaboração da monografia e entrega ao orientador para correcção
até 31/05/08	Efectuar as alterações propostas pelo orientador e entrega da monografia

Tabela I: Cronograma

A maior dificuldade com que me deparei, para além de ter que contactar individualmente cada um dos pacientes por mim seleccionados aquando da pesquisa nos arquivos da faculdade, foi o de conseguir a sua aceitação na participação do estudo, por terem que dispor do seu tempo para se deslocarem às instalações da clínica da faculdade, onde nada em troca lhes era proposto e consequentemente agendar as respectivas consultas, ficando dependente da extrema generosidade e simpatia daqueles que responderam afirmativamente ao meu pedido.

Este estudo epidemiológico, observacional, transversal, analítico tipo caso-controlo, retrospectivo tem como objectivo analisar a possível associação entre a toma de antidepressores inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina, a presença de xerostomia e a taxa de fluxo salivar total em repouso e após estimulação bem como a

determinação do respectivo pH, tentando verificar o impacto desta classe medicamentosa, na saúde oral dos pacientes, quer sobre a integridade dentária, quer sobre a mucosa oral.

A amostra considerada para este estudo foi constituída por pacientes adultos, com idade superior a 20 anos, consultados na clínica de Medicina Dentaria da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. A amostra foi dividida num grupo de pacientes medicados com antidepressores inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRS e ISRSN), composto por 30 indivíduos e um grupo controlo de 30 pacientes não medicados e sem sintomas de boca seca. Foi utilizado o índice de dentes cariados, perdidos e obturados por unidade dentária (CPOD) com recurso a espelho plano e sonda exploratória. Quanto aos tecidos moles, foram observados os lábios, fundo do vestibulo, gengiva aderida/livre, rebordo alveolar, mucosa jugal, língua, soalho da boca, palato duro, palato mole e orofaringe. Para o diagnostico de xerostomia, o paciente foi directamente questionado: “sente normalmente a boca seca?”

Para a recolha da saliva foram utilizadas gazes esterilizadas e previamente taradas em balança electrónica Sartorius modelo BL 2105, com 0,1mg de precisão. O fluxo salivar em repouso ou não estimulado bem como o fluxo salivar estimulado foram calculados fazendo-se no final o respectivo cálculo diferencial expressando-se o resultado em ml/minuto considerando, por defeito, a densidade igual a um e por conseguinte a massa igual ao volume. O valor do pH foi obtido recorrendo a tiras indicadoras colorimetricas.

Na pesquisa bibliográfica foram utilizados motores de busca da Internet como *Pubmed/ Medline, Science Direct, Scielo* e a biblioteca de conhecimentos online através dos recursos electrónicos que o site da Universidade Fernando Pessoa disponibiliza. Foram consultadas varias revistas de Medicina Dentária como o *Journal of Dentistry, JADA, Acta Odontol Scand* e manuais de anatomia, fisiologia, cariologia, farmacologia, medicina oral e diagnostico.

Neste estudo conclui-se que o tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma inversa, o FSE, isto é, com a duração do tempo de toma, o FSE tende a diminuir e que o tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma directa, a xerostomia, isto é, quanto maior a duração do tempo de toma, maior a sensação subjectiva de boca seca.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **I – DEPRESSÃO**

#### **I.1) Conceito; características clínicas; sintomas**

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais frequentes encontradas pelos médicos, em todas as especialidades, podendo variar desde uma condição muito ligeira, confinando a normalidade, até depressão grave, às vezes denominada depressão psicótica, acompanhada por alucinações e delírios. As depressões são, muitas vezes, erradamente diagnosticadas como doença orgânica, porque os sintomas podem ser referidos a qualquer parte do corpo. Na primeira colheita de história, o doente pode negar os sintomas característicos e só pela repetição do interrogatório é que são revelados (Degoing, 2000).

A perturbação do sono é um dos sintomas mais proeminentes e frequentes. A insónia coincide com o início da depressão. Um sintoma curioso é o tremor interno sentido pelo paciente mas invisível para o médico (Allen e Ruth, 1999).

O desânimo (sentimento de tristeza durante vários dias consecutivos) é típico. O aumento da irritabilidade, indecisão, incapacidade de iniciar a acção e labilidade emocional (chorar com pouco ou nenhum estímulo) são sintomas frequentes. Mais tarde pode haver perda de peso ou mesmo anorexia. O examinador nota lentidão psicomotora como movimentos corporais lentos, discurso pausado e monótono (Degoing, 2000).

Devido ao facto de qualquer local anatómico poder ser referido, a depressão mascara-se sob todo tipo de diagnósticos orgânicos. Frequentemente, os doentes têm ideias suicidas, nas raramente se voluntariam para a sua execução. A mortalidade desta doença é devida à autodestruição e o médico tem como dever avisar os familiares. Muitas vezes, os sintomas orgânicos não podem ser separados dos devidos à depressão. A diferença entre o estado de ansiedade e a depressão é que esta tem os principais sintomas mencionados anteriormente (Degoing, 2000).

Assim, a título de resumo podemos considerar que os sintomas da depressão incluem:

- Uma sensação generalizada de tormento, apatia e pessimismo
- Auto-estima baixa, sentimento de culpa, inadaptação e feiura
- Indecisão, perda da motivação
- Retardo do pensamento e da acção
- Distúrbio do sono e perda do apetite

(Rang *et al.*, 2008)

## II – ANTIDEPRESSORES

### II.1) Modo de acção; classificação; critérios de selecção; mecanismo pelo qual afectam a secreção salivar

O tratamento de primeira linha para a maioria dos doentes com depressão consiste na medicação antidepressiva, psicoterapia ou uma combinação das duas. Os medicamentos antidepressores têm demonstrado eficácia no controlo sintomático das perturbações depressivas do humor, quer se trate de depressão major ou de alterações distímicas. Na verdade o seu desenvolvimento a partir da década de 50 marcou uma das revoluções terapêuticas na área da saúde mental. Os antidepressores de um modo geral interferem com a recaptação sináptica de um ou mais neurotransmissores. A noradrenalina e a serotonina são os mais relevantes no processo. Os primeiros antidepressores que foram desenvolvidos foram os sintetizados a partir da *cloropromazina*, um antipsicótico, apresentando em comum uma estrutura química com três anéis de onde deriva a designação de tricíclicos. Estas moléculas, para as quais se demonstrou inequivocamente eficácia no tratamento de varias perturbações depressivas do humor, inibem de forma não selectiva a recaptação de noradrenalina e serotonina, além de interferirem com receptores para vários outros neurotransmissores. Posteriormente desenvolveram-se outras moléculas com as mesmas características farmacológicas mas com diferentes estruturas químicas, surgindo assim o grupo dos tetracíclicos e grupos com estruturas afins. O conjunto

destas moléculas representa actualmente um grupo heterogéneo com eficácia reconhecida e um amplo espectro de reacções adversas potenciais associadas. Os tricíclicos e afins partilham o potencial para determinadas reacções adversas várias que diferem contudo na intensidade e na frequência de molécula para molécula. Assim, de um modo global os tricíclicos e afins provocam sedação, efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática. As aminas terciárias são as que possuem efeito sedativo mais potente mas geralmente ao fim de algumas semanas desenvolve-se tolerância para este efeito. A *maprotilina* e a *amoxapina* são as que têm maior potencial pró-convulsivante. A *desipramina* tem relativamente aos parceiros do grupo, menos efeitos anticolinérgicos. Também na década de 60 foram desenvolvidas moléculas que interferiam com a cinética sináptica dos neurotransmissores catecolaminérgicos, por um mecanismo diferente do da inibição da recaptção. Estas moléculas inibem o metabolismo das catecolaminas por bloquearem a monoaminoxidase (MAO). Os IMAO têm eficácia, como antidepressores, bem demonstrada, no entanto, a dificuldade da sua utilização clínica, devido ao risco de crise hipertensiva, levou a que a sua utilização fosse restrita, nunca tendo sido comercializados em Portugal. Recentemente foram desenvolvidos IMAO reversíveis e selectivos. Nestas circunstâncias os riscos de crise hipertensiva são muito reduzidos ou mesmo abolidos. Os representantes deste grupo em Portugal são a *moclobemida* e o *pirlindol*. A tentativa de criar moléculas que mantivessem as propriedades antidepressivas e determinassem menos ou diferentes reacções adversas em relação aos tricíclicos e afins levou ao desenvolvimento dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) – *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina*, *sertalina* – cuja única acção farmacológica directa é a inibição desta recaptção. Distingue-se dos tricíclicos e afins por não terem afinidade significativa para quaisquer receptores. Outra classe de antidepressores, de aparecimento mais recente, é a dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN) – *milnaciprano*, *venlafaxina* – que também são desprovidos de afinidade para receptores, o que contribui para a minimização de reacções adversas a nível do sistema nervoso central e do aparelho cardiovascular. Em termos gerais podemos dizer que os deferentes antidepressores se distinguem essencialmente pelo seu perfil de reacções adversas e propriedades farmacocinéticas, mais do que pelo padrão de eficácia terapêutica. Pode adiantar-se que a discriminação e caracterização dos critérios de selecção dos antidepressores são as características clínicas e a sua tolerabilidade (Prontuário terapêutico, 2006).

Os antidepressores estão entre as classes de medicamentos mais frequentemente prescritas (Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002).

Segundo a Intercontinental Marketing Services (IMS) Health, os antidepressores, estão no top5, mais concretamente, a terceira classe terapêutica no que respeita a consumos a nível mundial (Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002). No primeiro semestre de 2007 esta classe terapêutica ultrapassou o valor de 50 000 000 euros.

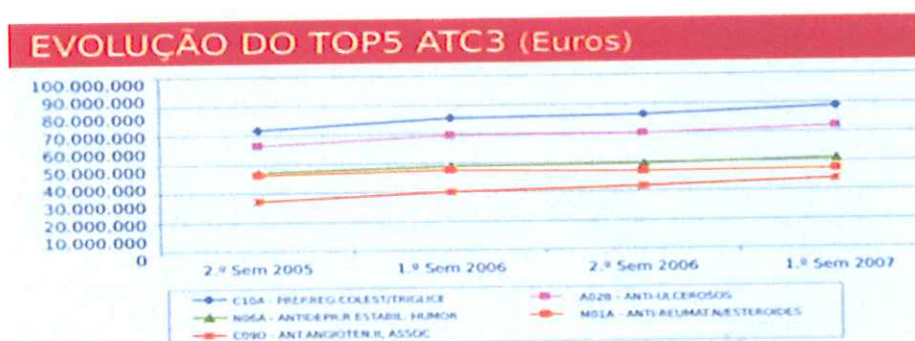


Figura 1: Análise por segmento de mercado, subclasses terapêuticas, do primeiro semestre de 2007 (*in. Revista da Ordem dos Farmacêuticos, 79, pp. 51-54*)

Os antidepressores actuam ao nível do sistema nervoso autónomo parassimpático, inibindo os receptores colinérgicos, M2 e M3 mais concretamente, levando à diminuição do fluxo salivar dado que estes receptores são os responsáveis pela secreção e estão presentes no parênquima das glândulas salivares. Também actuam no sistema simpático mas de forma menos intensa, actuando nos adrenoreceptores alfa-1 que estão presentes no parênquima das glândulas exócrinas (Goodman e Gilman, 2006).

Na tabela 2 podemos ver a concentração em nanomoles necessária para que os antidepressores consigam bloquear 50% dos receptores M, levando a uma diminuição do fluxo salivar. Por exemplo, a Amitriptilina e a Clomipramina em concentrações baixas, conseguem bloquear os receptores muscarínicos, pelo que mais facilmente podem diminuir o fluxo salivar.

Tipo de receptor		
Antidepressivos	M (Kj value in nM)	$\alpha$ -1(Kj value in nM)
Amitriptilina	17,9	27,0
Amoxapina	1000	50,0
Bupropion	40,000	4550
Citalopram	240	3870
Clomipramina	37,0	38,5
Desipramina	196	130
Doxepina	83,3	23,8
Fluoxetina	2000	5900
Fluvoxamina	24,000	7700
Imipramina	90,0	90,9
Maprotilina	560	90,9
Mirtazapina	670	500
Nefazodona	11,000	25,6
Nortriptilina	149	58,8
Paroxetina	108	>1 00,000
Protriptilina	25,0	130
Sertralina	625	370
Trazodona	>1 00,000	35,7
Trimipramina	58,8	23,8
Venlafaxina	> 100,000	> 100,000

Tabela II: Influência dos antidepressores sobre os receptores M e  $\alpha$ -1 (Kj valores em nM) (*in. Goodman e Gilman, 2006*).

### III – SECREÇÃO SALIVAR

#### III.1) As glândulas salivares

É sabido que a saliva desempenha diversas funções que lhe conferem uma importância muito particular sendo as principais glândulas da salivação as *parótidas*, as *submandibulares* e as *sublinguais*, também designadas major (fig.2), existindo, além destas, numerosas e pequenas glândulas orais, também designadas minor, encontradas no lábio inferior, língua, palato, bochechas e faringe não existindo na gengiva nem na região anterior do palato duro (Guyton, 1992; Roth e Calmes, 1981).

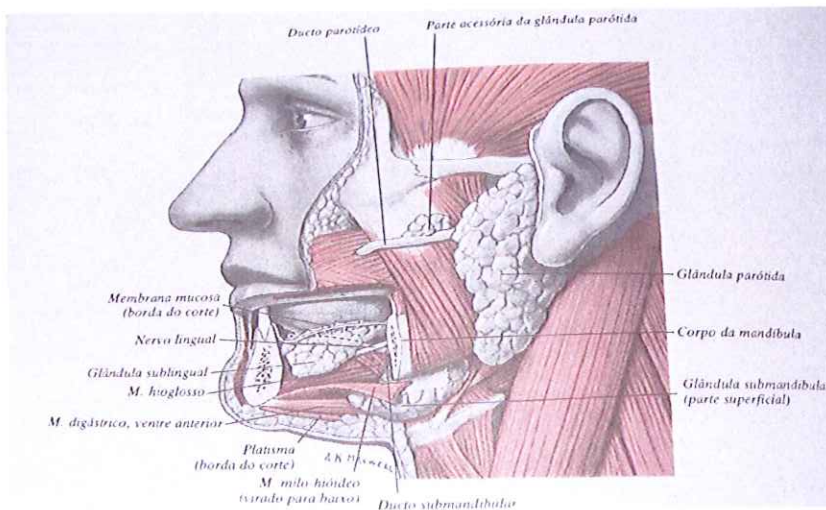


Figura 2: Glândulas salivares major (in. Gray Anatomia, 1995)

#### III.2) Características da saliva

A saliva é produto de três glândulas salivares maiores (ou major) e de muitas glândulas salivares menores (ou minor) dispersas por toda cavidade oral. É uma mistura complexa de água e componentes orgânicos e inorgânicos (Silvermen, 2004).

Esta mistura, é constituída não só pelos produtos de secreção das diferentes glândulas salivares (major e minor) como também por uma pequena quantidade de exsudado gengival, restos alimentares, bactérias e células provenientes da descamação do epitélio oral (Pereira, 1993).

Muitos dos constituintes são produzidos localmente no interior das glândulas; outros são transportados a partir da circulação (Silvermen, 2004).

A produção média diária de saliva total é de pelo menos 500ml, dos quais aproximadamente 200ml são segregados durante as refeições e 300ml são de fluxo salivar em repouso. Estima-se que o fluxo não estimulado seja de 0,3ml/min, durante o sono de 0,1ml/min e durante as refeições de 4 a 5 ml/min (Duarte, 2005).

A contribuição percentual das diferentes glândulas salivares durante o fluxo não estimulado é de: 20% das parótidas, 65% das submandibulares, 7-8% das sublinguais e menos de 10% das numerosas glândulas minor. As taxas de fluxo estimulado alteram drasticamente as contribuições da percentagem de cada glândula, com a parótida a contribuir em mais de 50% da secreção salivar total (Edgar, 1990).

A composição da saliva é dependente da taxa de fluxo, do tipo de glândula que segrega, da natureza e duração do estímulo aplicado para activar os reflexos secretórios (Hofer *et al.*, 2004).

A saliva contém dois tipos principais de secreção proteica: a secreção *serosa*, contendo ptialina (uma alfa-amilase), que é uma enzima para a digestão dos amidos e a secreção *mucosa*, contendo mucina, com a função lubrificante (Guyton, 1992). As glândulas parótidas segregam exclusivamente o tipo seroso, as glândulas submandibulares são predominantemente serosas e as sublinguais predominantemente mucosas. As glândulas minor podem ser mistas ou ter apenas um tipo de secreção (Reichart e Philipsen, 2000).

A saliva tem um pH situado entre 6,0 e 7,4 ou seja, a faixa favorável para a acção digestiva da ptialina (Guyton, 1992).

<b>Composição da saliva (mg/100 ml)</b>				
	Repouso		Estimulado	
	Inferior	Intervalo entre	Inferior	Intervalo entre
Total (mistura)				
Sólidos (total)	500	300-860	530	400-900
Restos			250	170-350

<b>Constituintes Orgânicos.</b>				
Proteínas	220	140-640	280	170-420
Aminoácidos			4	
Amilase	38		9	
Lisozimas	22		11	0.4-62
IgA	19			
IgG	1.4			
IgM	0.2			
Glucose	1.0		1.0	0.5-3
Citrato			Vestígio	
Lactato			Vestígio	
Amónia			3	1-12
Ureia	20	12-70	13	0.6-30
Acido úrico	1.5	0.5-3	3	1-21
Creatinina	0.1	0.05-0.2	?	9
Colesterol	8	2.5-50		
AMPc	7		50	
<b>Constituintes Inorgânicos.</b>				
Sódio	15	0-20	60	
Potássio	80	60-100	80	
Tiocianato:	9	6-12	?	
	2	1-3	9	
Cálcio	5.8	2.2-11.3	6	
Fosfato (P)	16.8	6.1-71	12	
Cloreto	50		100	
Fluoreto (ppm)	0.028	0.015-0.045	0.011	0.007-0.021

<b>Parótida</b>				
Sólidos (total)			700	500-900
<b>Constituintes orgânicos</b>				
Proteínas (total)	100	9	200	100-300
Amilase	60		120	9
Lisozima			2.3	0.5-8
IgA			4	1.7-6.3
IgG			0.4	0-0.1
IgM			0.4	
Aminoácidos				9
Ureia	26		13	10-16
Amónia	0.9		0.3	

Acido úrico	4		7	?
Carboidratos livres			3	2-5
Carboidratos (Total)			24	15-33
Glucose	1		0.2	7
Lípidos			2.8	1-5
<b>Constituintes inorgânicos</b>				
Sódio	55	12-72	800	115-2600
Potássio	120	100-320	100	48-125
Cálcio	5.0	2-8	5.7	2-10
Magnésio	0.3	0.2-1.5	0.04	0.02-0.08
Cloreto	85	60-140	100	35-175
Bicarbonato	6	3.30	120	30-360
Fosfato (P)	28	12-60	9	6-15
Tiocianato	30		18	
pH	5.8	5.2-6.2	7.4	6.5-8.0
Iões de fluoreto (ppm)	0.02		0.01	

<b>Submandibular</b>				
<b>Constituintes Orgânicos</b>				
Proteínas (total)	50	30-80	76	30-150
Carboidratos livres			1.4	0-4
Carboidratos (total)			10	4-19
Lisozima			1.5	0.5-4.2
Amilase	25			
IgA	1.6		?	
Ureia	10.5	?	20	?
Amónia	0.9	?	0.08	7
Acido úrico	3.3	?	1.3	?
Lípidos			2.0	
<b>Constituintes Inorgânicos</b>				
Sódio	6		60	20-120
Potássio	60		60	20-80
Cálcio	6		8	6-12
Magnésio	0.17		0.08	
Cloreto	42		98	35-140
Bicarbonato	13		150	18-200?
Fosfato (P)	15		7	0.6-42
pH	6.6		7.5	6.1-7.5
<b>Glândulas Minor</b>				
Proteínas	296	145-560	258	145-355
Sódio	32	6-86.25	85.8	25.3-225.4
Potássio	75.3	39-113	67.5	43-97.5
Cálcio	9.2	6.5-13	8.1	6.4-10
Magnésio	1.6	0.96-2.9	1.3	0.96-1.92
Cloreto	110	56-189	198	66.5-381.5
Fosfato (P)	1.9	0.77-3.41	1.4	0.62-1.86

Tabela III: Composição da saliva (*in. Pellat, 1975*)

Inicialmente a saliva é isotônica, mas torna-se hipotônica à medida que passa ao longo do sistema de ductos. A saliva não estimulada hipotônica permite aos botões gustativos perceber os diferentes sabores sem serem mascarados pelos níveis normais de sódio plasmático, especialmente durante períodos de baixo fluxo. Permite, também, a expansão e hidratação das glicoproteínas como a mucina, que protege os tecidos da boca. Baixos níveis de glicose, bicarbonato e ureia na saliva não estimulada aumentam o ambiente hipotônico para realçar o paladar (Humphrey e Williamson, 2001).

No que respeita à constituição iônica, a saliva contém quantidades especialmente grandes de íons potássio e bicarbonato. Por outro lado, as concentrações de íons sódio e cloreto são consideravelmente menores na saliva do que no plasma. Pode compreender-se o significado dessas concentrações especiais de íons na saliva a partir da seguinte descrição do mecanismo relativo à secreção salivar. Consideremos a secreção pela glândula submandibular, uma glândula composta típica que contém ácinos e ductos salivares. A secreção salivar é uma operação em dois estágios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo, os ductos salivares. Os ácinos realizam a secreção primária que contém ptialina e mucina em solução de íons cuja concentração não difere muito do observado no líquido extracelular típico. Todavia, à medida que a secreção primária flui pelos ductos ocorrem dois grandes processos de transporte activo, que modificam acentuadamente a composição iônica da saliva. Em primeiro lugar, os íons sódio são activamente reabsorvidos dos ductos salivares, enquanto os íons potássio sofrem secreção activa, porém em menor velocidade, em troca de sódio. Por conseguinte, a concentração de sódio na saliva fica muito reduzida, enquanto a concentração de íons potássio aumenta. O excesso de reabsorção de sódio em relação à secreção de potássio cria negatividade de  $-70$  mV nos ductos salivares, ocasionando reabsorção passiva de íons cloreto. Por conseguinte a concentração de íons cloreto cai para níveis muito baixos juntamente com a redução da concentração de íons sódio. Em segundo lugar, os íons bicarbonato são segregados pelo epitélio ductal para o lúmen do ducto. A secreção é, pelo menos em parte, causada pela troca de bicarbonato por íons cloreto, mas também pode resultar, em parte, de um processo secretor activo. O resultado desses processos de transporte activo é que, em condições de repouso, as concentrações de íons sódio e cloreto na saliva são de apenas cerca de 15 mEq/L cada uma, ou seja, aproximadamente um sétimo a um décimo das suas concentrações plasmáticas. Por outro lado, a concentração de íons potássio é cerca de 30 mEq/L, ou seja, sete vezes maior que a sua concentração no plasma e a concentração de íons bicarbonato é de cerca

de 50-70 mEq/L, representando cerca de duas a três vezes a sua concentração plasmática. Durante a salivação máxima, as concentrações salivares de iões modifica-se de modo considerável, uma vez que a velocidade de formação da secreção primária pelos ácinos pode aumentar até 20 vezes. Como consequência, a secreção flui pelos ductos com tanta rapidez que a constituição da secreção por esses ductos fica reduzida. Por conseguinte, quando são segregadas quantidades copiosas de saliva, a concentração de cloreto de sódio eleva-se de cerca de metade a dois terços da concentração observada no plasma, enquanto a concentração de potássio cai para apenas quatro vezes a do plasma. Na presença de secreção excessiva de aldosterona, a reabsorção de sódio e cloreto e a secreção de potássio aumentam acentuadamente de modo que a concentração de cloreto de sódio na saliva esta algumas vezes reduzida para quase zero, enquanto a concentração de potássio aumenta ainda mais. Em qualquer estado anormal em que ocorra perda de saliva para o exterior do organismo durante longos períodos de tempo, o individuo pode apresentar grave depleção de iões potássio no organismo, devido à elevada concentração desse ião na saliva, resultando, eventualmente em hipocalémia grave e paralisia (Guyton, 1992).

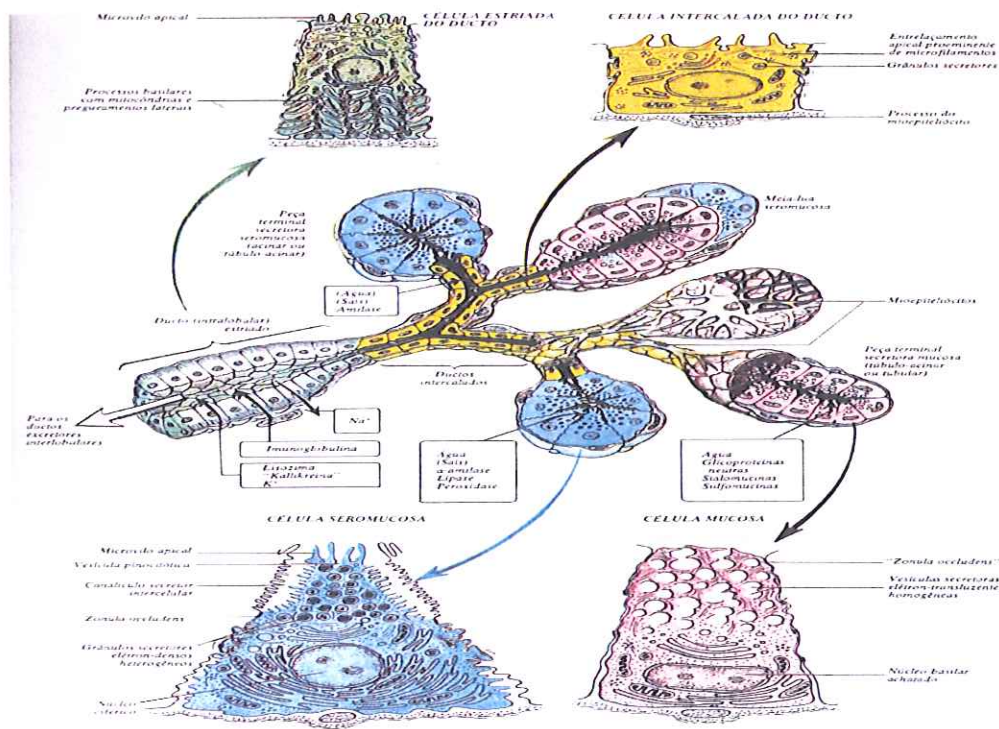


Fig. 3.84 Diagrama de arquitetura de uma glândula salivar generalizada incluindo detalhes ultra-estruturais. As setas pretas indicam as subunidades incluídas em a direção do transporte.

Figura 3: Diagrama da arquitetura de uma glândula salivar generalizada incluindo detalhes estruturais (in. Gray Anatomia, 1995)

### III.3) Função; disfunção salivar; xerostomia

Para além de uma grande variedade de electrólitos, na saliva, existem ainda imunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas e produtos nitrogenados como a ureia e a amónia. Estes componentes apresentam as seguintes funções:

- Bicarbonatos, fosfatos e ureia actuam para modular o pH e capacidade tampão da saliva;
- As proteínas macromoleculares e as mucinas servem para “limpar”, agregar e/ou unir os microorganismos orais e contribuírem para o metabolismo da placa dentária;
- O cálcio, fosfato e as proteínas trabalham em conjunto como factor anti-solubilidade e modulam a desmineralização e a remineralização;
- Imunoglobulinas, proteínas e enzimas fornecem acção antibacteriana.

(Almstahl e Wilkstrom, 2003; Bardow *et al.*, 2001; Humphrey e Williamson, 2001)

A saliva exerce um papel essencial na manutenção da saúde oral. Alterações na função salivar levam ao comprometimento dos tecidos orais e funções, e tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente. As reduções no fluxo salivar manifestam-se mais frequentemente como sintomas de boca ressequida. Essa queixa subjectiva de boca seca é denominada xerostomia, ao passo que alterações objectivas no desempenho salivar, quantitativas e qualitativas, são referidas como disfunções das glândulas salivares. Esta distinção entre sintomas e deficit funcional deve ser relembrada quando a avaliação da doença da glândula salivar é discutida. Embora a xerostomia seja um indicativo mais frequente de redução da produção salivar, isto não é invariavelmente associado com caso de hipofunção da glândula salivar. Não se pode assumir um diagnóstico de disfunção de glândula salivar com base apenas em relatos de secura oral. Contrariamente, a falta de sintomas de boca seca não é garantia de adequada função salivar. Uma avaliação satisfatória e completa é essencial para determinar se a disfunção da glândula salivar está presente. Esta determinação é importante, uma vez que indivíduos que têm uma

verdadeira hipofunção da glândula salivar necessitam de intervenção agressiva para prevenir ou minimizar os efeitos deletérios da redução da função salivar (Silvermen, 2004).

Foi reconhecida a importância das múltiplas funções da saliva e entre as principais temos:

- Lubrificação
- Digestão
- Hidratação
- Manutenção da integridade da mucosa
- Antimicrobiana
- Limpeza
- Remineralização da dentição
- Acção tampão
- Acção pró-coagulante

(Silvermen, 2004)

A saliva exerce um papel importante na percepção do paladar, servindo como um soluto para os sabores. Embora o paladar possa ser mantido na falta de função das glândulas salivares maiores, queixas de disgeusia e hipogeusia são aumentadas em pacientes com diminuição da função da glândula salivar (Jenkins, 1988).

A lubrificação da cavidade oral é uma importante função da saliva. O fluxo salivar adequado intensifica o movimento da língua e dos lábios, que auxilia na limpeza da cavidade oral removendo fragmentos de alimentos e bactérias. Também facilita o adequado movimento da língua e dos lábios, necessários para a articulação clara. O estágio preparatório da deglutição requer formação de bolos alimentares. A mastigação eficiente e a formação dos bolos alimentares são dependentes de uma mucosa oral húmida e lubrificada, dentição e periodonto intactos e fluido para humedecer o alimento. O transporte dos alimentos durante a deglutição requer propriedades lubrificantes e humectantes das secreções salivares (Silvermen, 2004).

Os melhores componentes de lubrificação são as mucinas sendo estas, moléculas complexas de proteínas que se encontram presentes, predominantemente, com dois tipos de peso molecular (Slomiany *et al.*, 1996).

Estas mucinas têm propriedades de baixa solubilidade, alta viscosidade, alta elasticidade e forte adesividade (Humphrey e Williamson, 2001).

Qualquer contacto intra-oral entre tecidos moles, tecidos moles e dentes ou entre tecidos moles e próteses, beneficia da capacidade de lubrificação da saliva fornecida basicamente por estas mucinas (Edgar, 1990).

A mastigação, a fala e a deglutição são ajustadas pelos efeitos lubrificantes destas mucinas (Tabak, 1990).

A saliva desempenha outros papéis na digestão, além do auxílio na mastigação. Diversas enzimas digestivas, tais como amilase e lipase, estão preexistentes na saliva e iniciam o processo de digestão dos alimentos. A saliva também ajuda a proteger a parte superior do tracto intestinal, pelo aumento das secreções gástricas das regiões esofágicas. A saliva reveste os tecidos da mucosa oral, ajudando na manutenção de uma barreira efectiva contra injúrias externas. Os constituintes salivares auxiliam na manutenção da integridade da mucosa pela aglutinação e hidratação dos tecidos orais. A saliva também contém factores que auxiliam no crescimento e diferenciação do tecido (Silvermen, 2004).

A saliva contém inúmeros agentes antimicrobianos que ajudam na manutenção de uma flora normal e controlam o super crescimento microbiano. As glândulas salivares são glândulas exócrinas e segregam fluido contendo agentes imunológicos e não imunológicos para a protecção dos dentes e superfície da mucosa (Dowd, 1999).

Este conteúdo vem de duas fontes diferentes – plasmócitos e células do ducto – com diferentes respostas à estimulação e diferentes níveis de conteúdo (Humphrey e Williamson, 2001).

O conteúdo imunológico da saliva, inclui IgA, IgG e IgM. O conteúdo não imunológico inclui proteínas seleccionadas, mucinas, péptidos e enzimas (Dowd, 1999).

A IgA, a maior componente imunológica da saliva, é produzida por plasmócitos nos tecidos conjuntivos e deslocada ao longo do ducto das glândulas major e minor. A IgA, enquanto actua nas superfícies mucosas, serve como anticorpo para os antigénios bacterianos (também neutraliza vírus) e trabalha para agregar bactérias, inibindo assim a adesão destas aos tecidos do hospedeiro (Dowd, 1999).

Outras imunoglobulinas estão presentes na saliva em menor quantidade e provavelmente vêm do fluido gengival crevicular. Parece improvável que a resposta do sistema do complemento do hospedeiro possa actuar geralmente no fluido oral, porém este pode ser aumentado por componentes do fluido gengival crevicular quando existe gengivite, pois por si só a IgA não activa o sistema do complemento (Edgar, 1992).

Os conteúdos salivares antibacterianos não imunológicos como as proteínas, mucinas, péptidos e as enzimas (lactoferrina, lisozima e peroxidase), são todos produtos de células acinares das glândulas e ajudam a proteger os dentes contra agentes físicos, químicos e microbianos. A MG2, uma mucina de baixo peso molecular, e o complexo IgA ligam-se a antigénios mucosos com grande afinidade, mais do que a MG2 ou a IgA sozinhas. A lactoferrina, produzida nas células intercalares do ducto, liga-se ao ferro férrico. Este processo torna o ferro férrico indisponível como fonte de alimento para bactérias como *Streptococcus* cariogénicos, que precisam de ferro para permanecerem viáveis. Este processo, de privar as bactérias dos seus nutrientes vitais, é designado por Imunidade Nutricional (Humphrey e Williamson, 2001).

Lisozimas, derivadas das células basais dos ductos estriados nas glândulas parótidas, destroem as paredes das células bacterianas, levando à destruição e inibição do crescimento bacteriano. Além disso, promovem a limpeza de bactérias por agregação. O fluido gengival crevicular também contribui com lisozimas do plasma (Dowd, 1999).

A peroxidase, também conhecida como sialoperoxidase ou lactoperoxidase, catalisa subprodutos metabólicos bacterianos com tiocianato, o qual é altamente tóxico para os sistemas de bactérias. A peroxidase, segregada por células acinares, também protege adicionalmente a mucosa do forte efeito de oxidação do peróxido de hidrogénio, produzido por bactérias orais (Dowd, 1999).

As proteínas como as glicoproteínas, a estaterina, as aglutininas, as proteínas ricas em histidina e as proteínas ricas em prolina, têm a função de agregar bactérias. Este processo de agrupar, reduz a capacidade das bactérias para aderirem às superfícies dos tecidos moles e duros intra-orais e assim controlar a colonização bacteriana, virica e fúngica (Mandel *cit. in* Humphrey e Williamson, 2001).

Como um todo, o conteúdo proteico aumenta proporcionalmente com o aumento da taxa de fluxo. As concentrações das proteínas salivares, como outros componentes salivares, podem ser também sujeitos a variações circadianas e afectadas por stress, inflamação, infecção e alterações hormonais. Além do mais o conteúdo proteico varia entre pessoas (Larsen *et al.*, 1999).

Paradoxalmente a saliva tem numerosas funções anti-bacterianas, mas também apoia o crescimento bacteriano selectivo da microflora não cariogénica (Humphrey e Williamson, 2001).

A combinação das propriedades de limpeza da saliva com a habilidade de influenciar a colonização microbiana ajuda a prevenir o estabelecimento de uma flora oral patogénica e diminui a possibilidade de a cavidade oral se tornar uma fonte de infecção sistémica (Silvermen, 2004).

A dentição passa continuamente por um processo de desmineralização e remineralização. A saliva é crítica para manter a integridade dos dentes. A desmineralização ocorre quando os ácidos se

difundem na placa entre os cristais de esmalte. A dissolução cristalina resultante ocorre com um pH 5-5,5, o qual é o pH crítico para o desenvolvimento de cáries. Os minerais dissolvidos posteriormente difundem para fora da estrutura do dente e para dentro da saliva que envolve o dente. A remineralização é o processo de substituição de minerais, perdidos da matriz orgânica do esmalte por cristais. A supersaturação de minerais na saliva é crítica para este processo. As concentrações aumentadas de cálcio e fosfato da saliva, os quais são mantidos pelas proteínas salivares, podem contar para a maturação e remineralização do esmalte. A estaterina, que é um péptido salivar, contribui para a estabilização da solução de sais de cálcio e de fosfato, serve como lubrificante na protecção dos dentes e pode iniciar a formação de uma película protectora ligando-se à hidroxiapatite (Humphrey e Williamson, 2001).

As proteínas da película protectora, como a estaterina, histatinas, cistatinas, e proteínas ricas em prolina, são muito grandes para penetrarem nos poros de esmalte. Por isso, elas permanecem na superfície, ligadas à hidroxiapatite, para ajudar no controlo do crescimento dos cristais do esmalte permitindo a penetração de minerais no esmalte para a remineralização e limitando a desmineralização do esmalte. Este controlo de precipitação e da desmineralização realça a estabilidade da hidroxiapatite no exterior da estrutura dentária. Fracções de proteínas de baixo peso molecular, que se pensa serem derivadas do processo proteolítico de proteínas maiores, ajudam ao ajuste e aumento da remineralização, à adesão microbiana e ao metabolismo da placa na interface dente-saliva (Dowd, 1999).

A presença de fluoreto na saliva acelera a precipitação de cristal, formando um revestimento de fluorapatite mais resistente às cáries que a estrutura original do dente. Neste sentido, pequenas quantidades de desmineralização foram sugeridas como vantajosas para o dente porque os componentes de magnésio e carbonato do esmalte são substituídos por cristais mais fortes, como os cristais de fluorapatite mais resistentes à cárie. O fluoreto na solução salivar trabalha para inibir a dissolução de cristais de hapatite (Edgar, 1990).

A produção de ácido pelas bactérias da superfície do dente, seguida da ingestão de hidratos de carbono, inicia o processo cariioso. A saliva age rapidamente para reverter o pH da placa próximo à neutralidade. Pacientes que sofrem de hipofunção das glândulas salivares estão propensos a destruição dentária. A cárie é muitas das vezes observada no exame dentário, e as faces incisais e cervicais dos dentes são particularmente susceptíveis de destruição nesses indivíduos. Apesar de

higiene oral meticulosa e frequentes visitas ao médico dentista, os pacientes com função das glândulas salivares diminuída podem continuar a apresentar alta propensão a cáries (Silvermen, 2004).

A acção tampão e de limpeza são outras das funções da saliva onde intervêm os seguintes componentes: bicarbonato, fosfato, ureia e proteínas anfotéricas e enzimas. O bicarbonato desempenha o papel mais importante no sistema tampão. Difunde-se na placa e actua como tampão neutralizando os ácidos, mais ainda, regenera amónia para formar aminas, as quais também servem como tampão neutralizando os ácidos. Mais de 90% da capacidade tampão não bicarbonato da saliva é atribuído ao baixo peso molecular dos peptídeos ricos em histidina (Humphrey e Williamson, 2001).

A ureia, outro tampão presente na saliva, lança amónia depois de ser metabolizada pela placa e aumenta o pH da placa (Johnson, 1987).

A acção tampão da saliva trabalha mais eficientemente durante o fluxo salivar estimulado, e é praticamente ineficaz durante períodos de pouco fluxo com saliva não estimulada (Edgar, 1990).

O fosfato é um tampão importante apenas durante o fluxo não estimulado. O pH da saliva pode não ser uma medida tão importante para a acção tampão em cáries como o pH da placa, o qual modifica a saliva. O pH em repouso da placa (que é, o pH da placa 2-2,5 horas depois da última ingestão de carboidratos exógenos) é de 6 a 7 (Rugg-Gunn *cit. In* Humphrey e Williamson, 2001).

O pH aumenta nos primeiros 5 minutos depois da ingestão da maioria das refeições. Depois cai para valores de cerca de 6,1, ou menos, aproximadamente 15 minutos depois do consumo de alimentos. A menos que haja uma ingestão de carboidratos fermentáveis, o pH da placa gradualmente volta ao seu pH de repouso (pH 6 a 7). Assim, o tampão salivar, a limpeza e a taxa de fluxo trabalham em conjunto para influenciar o pH intra oral. A espessura da placa e o número de bactérias presentes determinam a efectividade dos tampões salivares (Humphrey e Williamson, 2001).

Como pode ser notado, a função normal salivar é importante para muitos aspectos da saúde oral. Adicionalmente, a saúde geral pode ser prejudicada quando a função salivar está afectada. Alterações salivares têm um grande impacto na qualidade de vida porque a saliva exerce um papel crítico nas duas necessidades humanas essenciais: nutrição e comunicação. Ambas são comprometidas quando existe disfunção significativa da glândula salivar (Silvermen, 2004).

Existem numerosas causas de disfunção da glândula salivar e xerostomia. A hipossalivação pode ser considerada a manifestação mais comum da disfunção das glândulas salivares (Billings, 1993).

A causa mais comum dos sintomas de boca seca é o uso terapêutico de medicamentos. Mais de 500 agentes têm sido associados com sintomas de xerostomia. É interessante notar que muitos desses não reduzem quantitativamente a produção secretora. Embora não exista uma explicação completamente satisfatória para esse fenómeno, ele pode estar relacionado com alterações qualitativas na composição da saliva ou com factores não salivares. Entre os agentes que afectam directamente a função salivar estão os antidepressivos, anticolinérgicos, anti-hipertensivos (alguns) e anti-histamínicos (Silvermen, 2004).

No entanto considerando que uma reduzida actividade das glândulas salivares pode afectar apenas algumas glândulas separadamente, podem levantar-se as seguintes questões: a que se deve a redução do fluxo? Qual a secreção salivar que está reduzida? Está reduzida em quanto? Assim sendo, antes de definir hipossalivação deve definir-se qual a secreção a avaliar e só depois definir os valores para fluxo normal e reduzido da secreção seleccionada (Nederfors, 2000).

Em 1978, Ericsson e Hardwick definiram a hipossalivação como um fluxo salivar não estimulado  $<0,1$  ml/min reiterado em 1992 por Sreebny.

A questão “sente normalmente a sua boca seca?” foi usada como indicador de sensação subjectiva de boca seca (Bergdahl e Bergdahl, 2000).

Como causas de Hipofunção das Glândulas Salivares podemos considerar:

- Farmacológicas
- Feixe externo de irradiação da cabeça e pescoço e radioisótopos internos
- Doenças sistémicas
- Síndrome de Sjögren, primária e secundária
- Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose)
- Fibrose cística
- Paralisia de Bell
- Diabetes (não controlado)
- Amiloidose
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
- Doença da tiróide (hipo e hipertiroidismo)
- Estágio avançado de doença hepática
- Tumores das glândulas salivares
- Factores psicossomáticos
- Má nutrição (anorexia, bulimia, desidratação)
- Idiopática

(Silvermen, 2004).

A radioterapia em doses acima de 40 Gy, que inclui as glândulas salivares no campo de tratamento, leva a uma profunda e permanente perda da função secretora. A função salivar também está diminuída pela terapia com radioiodo para o carcinoma da tiróide, principalmente se muitas doses forem administradas. Outros tratamentos do câncer podem levar a hipofunção da glândula salivar. Nesses se incluem o transplante de medula óssea, que pode induzir uma reação auto-imune, e a cirurgia de cabeça e pescoço, que pode romper fisicamente a produção salivar ou estímulo neural secretório. Muitas condições sistêmicas podem afectar a função salivar. Talvez a mais proeminente seja a síndrome de Sjögren, uma exocrinopatia auto-imune. A síndrome de Sjögren é caracterizada por sintomas de secura oral e ocular relacionados com redução da função salivar e lacrimal mediada de forma auto-imune. Um característico infiltrado inflamatório mononuclear focal pode ser visto nessas glândulas. Essa condição também pode afectar outros sistemas do organismo, e aproximadamente na metade dos casos está associada com outra desordem do tecido conjuntivo, como artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistémico, quando é chamada de síndrome de Sjögren secundária. A síndrome de Sjögren também inclui marcada reactividade sorológica auto-imune, com a maioria dos pacientes demonstrando auto-anticorpos contra o núcleo (anticorpos antinucleares [ANA]) ou antígenos nucleares precipitados (anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La). Existe também um risco 40 vezes maior para o desenvolvimento de linfoma maligno. Outras condições sistêmicas associadas com disfunção das glândulas salivares incluem fibrose cística, diabetes mal controlado, vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), outras infecções virais e doenças da tiróide. Factores não salivares que têm sido associados com xerostomia e disfunção das glândulas salivares incluem desordens psicológicas, má nutrição, desordens da mastigação e alterações cognitivas. Como os sintomas de xerostomia geralmente não são percebidos até que a produção de saliva seja reduzida em 50% ou mais, a boca seca associada com hipofunção das glândulas secretórias está quase sempre relacionada no envolvimento de múltiplas glândulas salivares maiores. Isso implica mais o envolvimento sistémico generalizado. Sinais e sintomas da hipofunção das glândulas salivares exigem avaliações orais e médicas completas, para se detectar uma potencial doença sistémica subjacente não diagnosticada. Existe uma discussão contínua relativa ao papel da idade na disfunção da glândula salivar. Sintomas de secura e reduções mensuráveis na função salivar são observados principalmente em pacientes mais idosos. Entretanto, muitos investigadores acreditam que isto pode ser explicado pelo aumento da incidência de uso de

medicamentos e doença sistêmica nessa faixa etária. Nos indivíduos saudáveis, que não fazem uso de medicamentos, não se verifica redução consistente na função das glândulas salivares com o passar da idade. É verdade que ocorre um declínio de aproximadamente 30% em todo tecido epitelial salivar com a idade. Para o clínico, a mensagem é que não se podem encarar os sintomas de secura e disfunção das glândulas salivares simplesmente como uma consequência da idade sem que se realize uma pesquisa detalhada para outras causas mais prováveis (Silvermen, 2004).

#### **III.4) Características clínicas**

Muitos pacientes com hipofunção das glândulas salivares apresentam sinais óbvios de secura da mucosa. Os lábios são frequentemente rachados, apresentam descamação e podem ser atróficos. A mucosa bucal pode ter aparência pálida e enrugada. Em geral, a língua é lisa e avermelhada, devido à perda das papilas. Os pacientes podem relatar que os seus lábios aderem aos dentes e alguns podem observar que as células epiteliais descamadas aderem ao esmalte seco. Frequentemente, há aumento significativo nos índices de erosão e cárie, principalmente nas superfícies radiculares e até mesmo nas pontas de cúspides. Essas alterações dentárias podem ser progressivas mesmo na presença de excelente higiene oral. Enquanto os índices de cárie são inquestionavelmente aumentados, não é claro se ocorre aumento na prevalência ou na severidade da doença periodontal associada com hipofunção das glândulas salivares. (Silvermen, 2004).

A candidose é frequente, sendo a forma eritematosa mais comum. O risco para o desenvolvimento de outras infecções microbianas da cavidade oral também é elevado. Aumentos de volume das glândulas salivares são observados com alguma frequência. Nesses casos, o profissional deve fazer a distinção entre o processo inflamatório, infeccioso ou de etiologia neoplásica (Eversole, 1999).

Os sintomas nos pacientes com hipofunção de glândula salivar são relacionados com a diminuição de fluidos na cavidade oral. Os pacientes queixam-se principalmente de secura de toda superfície da mucosa, incluindo-se a garganta, e também dificuldade de mastigar, deglutir e falar. Muitos pacientes relatam a necessidade de beber frequentemente enquanto se alimentam, para ajudar na deglutição, ou a incapacidade de deglutir alimentos secos. Muitos pacientes têm consigo algum tipo de líquido durante grande parte do tempo, para terem lhes proporcionar maior

conforto e para ajudar na fala e na deglutição. A dor é uma queixa comum. A mucosa pode ser sensível a alimentos condimentados ou granulados, limitando o prazer da refeição (Silvermen, 2004).

### **III.5) Diagnóstico**

O diagnóstico diferencial da xerostomia e da disfunção das glândulas salivares é um processo lento. Um caminho óptimo para o diagnóstico é a realização de um plano coerente, sequencial, que deve estabelecer primeiro a causa da queixa, para então determinar a extensão da hipofunção das glândulas salivares que está presente, e, finalmente, avaliar a possibilidade e qual o tipo de tratamento que deve ser instituído. O objectivo é identificar os pacientes que necessitam de tratamento e reconhecer as alterações sistémicas associadas. O primeiro passo crítico é a realização de uma história detalhada. Caso a história médica passada e presente revele condições médicas ou uso de medicamentos que conhecidamente estão associados com disfunção de glândulas salivares, o diagnóstico pode ser óbvio. Como exemplo podemos considerar os pacientes submetidos a radioterapia para o tratamento de neoplasias malignas da cabeça e pescoço ou um indivíduo que tenha usado recentemente medicação antidepressiva. Frequentemente, a associação temporal do início dos sintomas com o tratamento propicia um indício valioso. Quando a história não sugere um diagnóstico óbvio, deve ser realizada exploração adicional detalhada das queixas sintomáticas. Uma atenção particular deve ser direccionada para os sintomas específicos de secura. Infelizmente, as queixas gerais de secura oral não são bem correlacionadas com a diminuição das funções salivares, no entanto, sintomas específicos podem sê-lo. Por exemplo, enquanto as queixas de secura à noite ou ao despertar não têm sido associadas com a redução da função salivar, as queixas de secura oral durante a alimentação, o que faz com que o paciente necessite ingerir líquidos para deglutir alimentos secos, ou relato de dificuldades de deglutir alimentos secos são altamente correlacionados com a diminuição na capacidade de secreção salivar. Os pacientes respondem às questões direccionadas para avaliar as actividades orais (p. ex., deglutição e alimentação) que são associadas com a estimulação da função salivar, as quais, quando combinadas com sinais clínicos de hipofunção salivar, são altamente preditivas de uma redução no desempenho secretório e ajudam a identificar um indivíduo que necessita de avaliação e tratamento adicional. Portanto, os pacientes que se apresentam com queixa de "boca seca" podem ser submetidos a questionários específicos, para ajudar a se determinar a real existência de uma hipofunção salivar. Os pacientes devem ser

questionados quanto a presença de secura em outras partes do corpo. Isso pode ser uma alteração significativa de uma condição sistémica, como a síndrome de Sjögren, na qual o paciente relata secura nos olhos, garganta, cavidade nasal, pele, ou vagina, além de xerostomia. Os sinais de disfunção das glândulas salivares devem ser detectados através de um exame metuculoso. Como já observado, a secura das superfícies da mucosa associa-se com o aparecimento de alterações eritematosas ou de atrofia tecidular. Na língua, pode ocorrer atrofia parcial ou total das papilas, além do aparecimento de fissuras. Deve-se estar atento para as cáries activas e julgar se a experiência de cárie e a condição actual são consistentes com a prática de higiene oral do paciente. Duas indicações adicionais de secura oral que têm sido observadas na experiência clínica são os sinais do "batom" e do "depressor da língua ou afastador". No primeiro, a presença de batom nos dentes incisivos superiores pode ser indicativo de saliva reduzida, já que a secreção salivar normalmente humedece a mucosa e ajuda na limpeza dos dentes. No último, o examinador pode manter um depressor da língua aderido à mucosa bucal. Quando a boca está seca, os tecidos aderem ao depressor da língua e mantêm-se suspensos. Ambos os sinais sugerem que a mucosa não está suficientemente lubrificada e humedecida pela saliva (Silvermen, 2004).

As glândulas salivares devem ser palpadadas para que se possa detectar massas tumorais e, também, determinar o quanto de saliva pode ser drenado através do ducto principal. Normalmente, a saliva pode ser libertada pelos orifícios das glândulas salivares maiores. A consistência da secreção deve ser examinada. A saliva segregada deve ser clara, fluida e abundante. Uma secreção salivar espessa ou escassa sugere redução crónica da função. Um exsudado turvo pode ser sinal de infecção bacteriana, embora alguns pacientes com função salivar diminuída tenham secreção brumosa e com pequenos flocos não contaminados por microrganismos. Nestes casos, ocorre crescimento mucóide e acumulação de células epiteliais, que conferem à saliva uma aparência turva. Particularmente nos casos de aumento de volume das glândulas, quando o diagnóstico não tiver sido esclarecido, o exsudado deve ser cultivado. Massas distintas no interior do corpo da glândula não devem estar presentes, e a consistência da glândula deve ser levemente borrachóide, mas não endurecida, e indolor durante a palpação. Glândulas aumentadas de volume e dolorosas indicam infecção ou inflamação aguda (Eversole, 1999; Silvermen, 2004).

O débito salivar também pode ser mensurado. Pode-se avaliar a quantidade total de saliva (produto combinado de todas as glândulas salivares) ou a função individual de cada glândula.

Esta última não é difícil, mas requer colectores especiais, sendo, portanto, geralmente realizada em centros de pesquisa. A saliva não estimulada é a segregada sem estímulo exógeno, frequentemente chamada de fluxo de repouso. A saliva estimulada é aquela segregada após um estímulo, geralmente gustativo, mastigatório ou farmacológico. A saliva total pode ser facilmente colectada pela expectoração ou libertada naturalmente. Os pacientes são instruídos a não colocar nada na boca durante 1 hora antes da colecta, para primeiro colectar-se uma amostra não estimulada (Silvermen, 2004).

### **III.6) Tratamento**

O tratamento do paciente com boca seca pode ser caracterizado como sintomático, preventivo ou curativo. O tratamento sintomático tem como objectivo aliviar ou minimizar as queixas associadas com a diminuição da salivação. Os métodos variam de simples hidratação e lubrificação ao uso de sialogogos sistémicos, para estimular a função salivar. A meta dos tratamentos preventivos é limitar as consequências da hipofunção da glândula salivar nos tecidos duros e moles da cavidade oral. O tratamento curativo destina-se à resolução da causa subjacente dos sintomas. O uso de água para o paciente com boca seca não pode ser super enfatizado. Os pacientes devem ser estimulados a consumir líquido sem açúcar, em pequenos goles, com frequência regular. Isso ajuda na hidratação da mucosa oral e também retira os detritos retidos. O paciente deve ser orientado a evitar fluidos que contenham açúcar, os quais exacerbam os problemas de cáries. Podem ser utilizadas bebidas leves sem açúcar, porém deve-se estar atento ao seu conteúdo de cafeína, visto que a cafeína pode contribuir para a sensação de boca seca. Os pacientes podem beneficiar-se do uso de humidificadores, principalmente se colocados à noite perto da cama. Os hidratantes e emolientes aplicados aos lábios são essenciais. Embora muitos pacientes observem que produtos à base de vaselina fornecem algum alívio, cremes mais penetrantes podem ser preferíveis. Produtos que contêm lanolina e vitamina E parecem ser especialmente bem tolerados. A sensibilidade da mucosa superficial é uma queixa comum nos pacientes com boca seca. Evitando-se os alimentos picantes, álcool, e condimentos fortes, pode-se limitar esse sintoma. Muitos produtos dentais têm aromatizantes que podem irritar tecidos ressequidos. Também se deve orientar para que não se utilizem colutórios contendo álcool, visto que essas soluções podem induzir irritação da mucosa e sensibilidade. Muitos produtos substitutos de saliva estão disponíveis. Vários colutórios e géis podem ser usados para limpar a boca e humedecer a mucosa. Alguns têm ganho aceitação moderada entre os pacientes,

mas estudos controlados não demonstraram superioridade quando comparados com o uso regular de goles de água. Frequentemente, os pacientes preferem beber água ou chupar uma pastilha refrescante. O gosto e a excitação mecânica da salivação observados com a mastigação de uma pastilha elástica sem açúcar podem aumentar a produção de saliva e promover alívio em alguns pacientes. Foram investigados vários sialagogos sistêmicos. Esses agentes só trazem benefício àqueles indivíduos que têm alguma função remanescente da glândula salivar para que esta possa ser estimulada. Estudos clínicos têm sido conduzidos com a bromexina, um agente mucolítico, mas não existem evidências de melhora significativa da função salivar. O hidrocloreto de pilocarpina é um agonista parassimpaticomimético que aumenta a produção das glândulas exócrinas. É o sialagogo mais amplamente testado e tem-se mostrado efectivo para o alívio dos sintomas de boca seca nos casos de hipofunção salivar associados a radioterapia e induzidos pela síndrome de Sjögren. Efeitos colaterais são comuns, mas toleráveis. As doses recomendadas são de 5 mg, 3 ou 4 vezes ao dia. Pacientes com boca seca apresentam susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento de cáries dentárias. Aplicações de fluoreto tópico têm demonstrado redução das cáries e ajudam a conservar a dentição. O fluoreto está incorporado no esmalte dos dentes durante o processo de desmineralização-remineralização e aumenta a resistência dos dentes, evitando a sua perda (Silvermen, 2004; Simpósio terapêutico, 2007).

Os fluoretos estão disponíveis como soluções para bochechos e como géis com alta concentração. Este último pode ser aplicado através de escova ou de aplicadores feitos sob encomenda, os quais mantêm o material em contacto com os dentes. A frequência e modo de aplicação devem ser determinados para cada paciente, com base na extensão da hipofunção salivar e na actividade de cáries. Quando aliados com a atenção aumentada para higiene dental e os cuidados frequentes oferecidos pelo médico dentista, os suplementos de fluoretos podem proteger os dentes das cáries rompantes que usualmente acompanham a disfunção salivar. Porém, às vezes, até mesmo com os fluoretos tópicos diariamente e higiene oral meticulosa, os pacientes podem continuar tendo aumento das cáries. Algumas pesquisas foram realizadas com o uso de soluções para bochechos com altas concentrações de cálcio e fosfato, para ajudar a prevenir a perda de estrutura dos dentes em pacientes com boca seca. Essas preparações parecem ser úteis e substituem a importante função da saliva, promovendo remineralização dos dentes (Simpósio terapêutico, 2007).

Caso a hipofunção da glândula salivar esteja relacionada com o uso de algum medicamento, pode ser necessária a paralisação ou troca do agente farmacológico que está implicado no problema. Essa alteração deve ser orientada pelo médico que prescreveu o medicamento. Frequentemente, os pacientes podem ter menos efeitos colaterais com uma droga diferente da mesma classe. Se possível, alguns testes devem ser realizados com o medicamento alternativo. Quando se identifica uma infecção bacteriana, antibióticos apropriados devem ser prescritos. As infecções das glândulas salivares frequentemente exigem terapia prolongada para erradicar completamente a infecção. Uso de testes de sensibilidade é recomendado para selecção do medicamento adequado. Os pacientes devem manter uma alta ingestão de fluidos, além de usarem um sialogogo, pelo menos 3 vezes ao dia, para promover fluidez do fluxo. Se houver aumento de volume causado por um processo inflamatório (e não por uma infecção), como na síndrome de Sjögren, o uso de antibióticos não está indicado. Nesses casos, a administração de corticosteróides sistémicos por curtos períodos de tempo pode ser benéfica. Em geral, os antiinflamatórios não-esteróides não têm sido utilizados nesses casos. Como já foi observado, devido à perda da actividade antifúngica da saliva, a candidose e outras infecções por fungos são problemas comuns e recorrentes nos pacientes com boca seca. O tratamento com agentes antifúngicos por períodos de tempo prolongado deve ser instituído. Um consenso particular é o de que a maioria das preparações tópicas utilizadas no tratamento das infecções fúngicas da cavidade oral contém altas concentrações de açúcar. Embora essa característica melhore o paladar, ela pode criar um problema nos pacientes com disfunção salivar que necessitam ser tratados durante várias semanas para resolver completamente a infecção fúngica. Soluções para bochecho sem a adição de açúcar podem ser formuladas com pó de nistatina e utilizados na cavidade oral. Embora os sialogogos possam fornecer alívio transitório da secura oral, apresentam uma limitação que se prende com o facto de estarem direccionados para aos sintomas, e não actuam nas causas subjacentes de disfunção das glândulas. Em condições como a síndrome de Sjögren, os pacientes apresentam declínio gradual na função com o passar do tempo, o que piora os sintomas e as deficiências funcionais. Visto que as alterações que ocorrem nas glândulas salivares na síndrome de Sjögren são de natureza crónica e inflamatória, os agentes testados inicialmente são os anti inflamatórios usados em outras doenças do tecido conjuntivo: agente não-esteróides, esteróides, ou membros de um grande grupo de drogas conhecidos como medicamentos anti-reumáticos que podem modificar a doença. O piroxicam, um anti inflamatório não-esteróide (AINE), foi testado em estudos clínicos padronizados, duplo-cegos, comparados com um grupo controle que recebeu placebos e não apresentou benefícios no sentido de melhorar os componentes salivar e lacrimal nos pacientes com síndrome de Sjögren primária, baseando-se

em critérios objectivos e subjectivos. No mesmo estudo, a prednisona, um esteróide, foi efectiva na melhora das alterações sorológicas encontradas na síndrome de Sjögren e no alívio dos sintomas de secura oral e ocular. No entanto, não houve uma melhora significativa na função das glândulas salivares maiores. Mais criticamente, não houve alteração na extensão da infiltração de células mononucleares das glândulas salivares menores labiais ou da proporção de elementos celulares glandulares individuais (ácinos, ductos, outros). Portanto, os esteróides não apresentam actuação nas alterações dos tecidos patológicos subjacentes. Os esteróides podem ser usados em casos seleccionados de síndrome de Sjögren, particularmente para a tumefacção inflamatória aguda das glândulas, porém eles não podem ser recomendados rotineiramente para o tratamento. Várias outras drogas anti-reumáticas têm sido propostas ou testadas para o tratamento da síndrome de Sjögren, porém, muitas delas não têm sido efectivas ou têm riscos/benefícios inaceitáveis. Actualmente, existe um grande interesse na hidroxicloroquina. Esta droga foi originalmente desenvolvida como um antimalárico, uma alternativa à cloroquina, com menos efeitos colaterais. Ela tem sido usada por vários anos no tratamento do lúpus eritematoso sistémico e da artrite reumatóide, duas doenças auto-imunes do tecido conjuntivo com muitas similaridades histopatológicas e sorológicas à síndrome de Sjögren. Houve estudos iniciais não controlados sugerindo benefícios em alguns aspectos da síndrome de Sjögren, no entanto, posteriormente, estudos controlados não revelaram resultados positivos. Os efeitos benéficos da hidroxicloroquina nas funções salivar e lacrimal continuam não comprovados. Vários estudos têm demonstrado efeitos benéficos do interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) na função das glândulas salivares na síndrome de Sjögren. Tais estudos têm sido realizados com a administração de altas doses da droga na formulação injectável e com baixas doses por via oral na forma de pastilha. Além do aumento significativo na produção de saliva, tem-se observado uma melhora do quadro histopatológico das glândulas exócrinas. Tem sido demonstrada redução no infiltrado de células inflamatórias, bem como aumento no tecido epitelial salivar aparentemente normal após 6 meses de terapia com doses baixas de (IFN- $\alpha$ ). Caso confirmado em estudos adicionais, esse será o primeiro tratamento modificador da doença para a síndrome de Sjögren (Silvermen, 2004).

### **III.7) Controlo da actividade das glândulas salivares**

A ampla e rápida variação observada na composição, quantidade e velocidade da secreção em resposta a diversos estímulos sugere um mecanismo de controlo elaborado (Emmelin, 1972).

Nalgumas glândulas salivares, a secreção é espontânea, noutras, a secreção segue tipos diferentes de estímulos sensitivos: gustatórios, nociceptivos, olfatório, e táctil. A secreção pode ser contínua, mas num nível de repouso baixo, parcialmente espontâneo, mas principalmente em resposta à secção das tónicas mucosas da boca e da faringe. Um rápido aumento pode ser sobreposto ao nível de repouso, p. ex., durante a mastigação ou pelo estímulo autónomo. A variação controlada na actividade de muitos tipos de células efectoras salivares (células secretoras serosas, bem como seromucosas e mucosas, mioepiteliócitos, células epiteliais de todos os elementos dos ductos e os miócitos lisos dos vasos sanguíneos locais) afecta a quantidade e a qualidade da saliva. O controlo destes é tanto hormonal quanto neural (Gray, 1995).

### **III.8) Controlo hormonal**

Não existe evidência clara de que as hormonas circulantes provoquem directamente a secreção nos níveis fisiológicos, mas estas podem alterar a respostas das células glandulares aos estímulos neurais (Blairwest *et al.*, 1967).

### **III.9) Controlo neural**

A maioria das glândulas salivares, excepto aquelas que segregam espontaneamente, dependem dos nervos autónomos para provocarem a secreção e, em todo o fluxo salivar, está principalmente sob controlo nervoso. Os nervos envolvidos são os colinérgicos (parassimpáticos) e adrenérgicos (simpáticos). Não existe evidência de qualquer outro envolvimento neural (Garrett, 1976).

O padrão típico de enervação é mostrado na figura 4, mas este varia em glândulas e espécies diferentes (Gray, 1995).

Esta variação também pode ocorrer com a idade (Yohro, 1971).

Os nervos colinérgicos frequentemente acompanham os ductos e ramificam-se livremente em torno das porções terminais secretoras, mas os nervos adrenérgicos geralmente penetram nas glândulas ao longo das artérias e ramificam-se com elas. Os principais nervos glandulares

junção do bolbo com a ponte e são excitados tanto por estímulos tácteis procedentes da língua como de outras áreas da boca. Muitos estímulos do paladar, em particular o sabor ácido, provocam grande secreção de saliva, muitas vezes de até 5-8 ml/min ou 8-20 vezes a secreção. Além disso, certos estímulos tácteis, como a presença de objectos lisos na boca (uma pedrinha por exemplo), provocam menor salivação e em certas ocasiões, até mesmo a inibem. A salivação também pode ser estimulada ou inibida por impulsos que chegam aos núcleos salivares provenientes de centros superiores do sistema nervoso central. Por exemplo quando uma pessoa cheira ou come os seus alimentos favoritos a salivação é maior do que quando cheira alimentos de que não gosta. A área do apetite no cérebro, que regula parcialmente esses efeitos localiza-se muito próximo dos centros parassimpáticos do hipotálamo anterior e funciona, em grande parte, como resposta a sinais provenientes das áreas do paladar e do olfacto no córtex cerebral ou na amígdala. A salivação também ocorre em resposta a reflexos que se originam no estômago ou na porção superior do intestino, em particular quando são deglutidos alimentos muito irritantes, ou quando a pessoa sente náuseas em decorrência de alguma anormalidade gastrointestinal. Presumivelmente, a saliva deglutida ajuda a remover o factor irritante no tubo gastrointestinal ao diluir ou neutralizar as substâncias irritantes. A estimulação simpática também pode aumentar a salivação, porem, em grau bem menor do que a estimulação parassimpática. Os nervos simpáticos originam-se nos gânglios cervicais superiores e a seguir seguem o seu trajecto ao longo dos vasos sanguíneos até às glândulas salivares (Guyton, 1992).

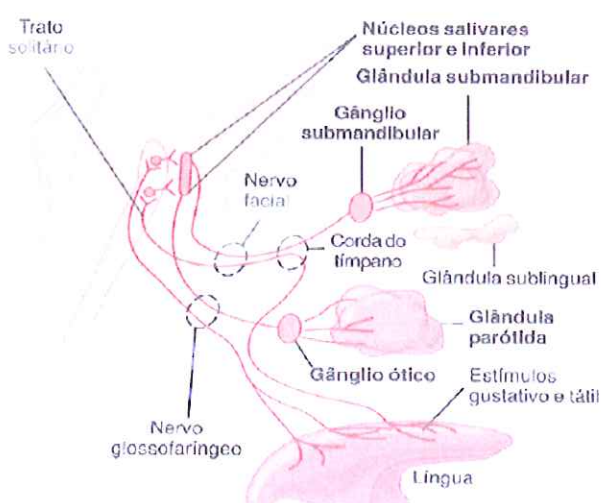


Figura 64-3

Regulação nervosa parassimpática da secreção salivar

Figura 5: Regulação nervosa parassimpática da secreção salivar (in. Guyton, 2006)

## **IV – Materiais e Métodos**

### **IV.1) Objectivos**

Estudar a possível associação entre a toma de antidepressores inibidores selectivos da recaptação da serotonina e noradrenalina, a presença de xerostomia e a taxa de fluxo salivar total em repouso e após estimulação, relacionando com o tempo de toma bem como a determinação do pH.

#### **Especificamente:**

1. Diagnosticar a presença de xerostomia entre os pacientes seleccionados.
2. Determinar as taxas de fluxo salivar em repouso ou não estimulado, após estimulação e o pH salivar de todos os pacientes em ambos os grupos (grupo de estudo e grupo controlo).
3. Registrar e identificar os tipos de medicamentos consumidos pelos pacientes com xerostomia e o grupo controlo.
4. Verificar se há diferenças significativas nas taxas de fluxo salivar, em repouso e após estimulação, a presença de xerostomia e a toma de antidepressores inibidores selectivos de recaptação de serotonina e noradrenalina comparando com o grupo controlo.
5. Tentar avaliar o impacto dos inibidores selectivos de recaptação de serotonina e noradrenalina na integridade dentária e sobre a mucosa oral.

### **IV.2) Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, transversal, analítico tipo caso-controlo, retrospectivo para diagnosticar xerostomia e possível existência de disfunção salivar resultante da avaliação de hipossalivação em pacientes a tomar ISRS ou ISRSN.

#### **IV.3) Sujeitos em estudo**

Pacientes adultos, com idade superior a 20 anos, consultados na clínica de Medicina Dentária da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. A amostra constituída por 60 pacientes foi dividida num grupo de estudo composto por 30 pacientes medicados com antidepressores inibidores selectivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRS e ISRSN), e um grupo controlo de 30 pacientes não medicados e sem sintomas de boca seca.

#### **IV.4) Calibragem**

Para assegurar critérios uniformes de registo de dados, no início do estudo, foi realizada a calibragem intra-examinador, mediante re-observação intra-oral dos primeiros dez pacientes, com um intervalo de uma semana entre as duas observações sendo sempre realizada pelo mesmo examinador (autor) com apoio de um anotador. Foi obtida uma concordância intra-examinador superior a 90%.

#### **IV.5) Recolha de dados**

No âmbito do estudo apresentado foi, conforme e atempadamente, solicitado por escrito às entidades competentes (Anexo 1) autorização para o preenchimento de uma ficha de recolha de dados (Anexo 2) após a correspondente inspecção intra-oral e recolha de amostras de saliva dos pacientes em estudo, à qual foi dado provimento. A informação do método e dos objectivos do estudo bem como todas as informações consideradas necessárias à boa decisão dos pacientes foi feita de forma escrita e oral numa linguagem acessível e compreensível tendo sido obtido o respectivo consentimento informado, por escrito, a todos os participantes (Anexo 3). A declaração de consentimento informado, a ficha de recolha de dados, bem como o próprio estudo foram previamente aprovados pela Comissão de Ética da UFP-FCS (Anexo 4).

A inspecção intra-oral, a recolha de amostras de saliva bem como a ficha de recolha de dados foram realizadas na clínica de Medicina Dentária da UFP-FCS. A observação foi realizada segundo os critérios preconizados pela OMS (1997), para os levantamentos epidemiológicos de cárie dentária. O exame clínico foi realizado com o auxílio de um espelho plano, pinça, sonda CPI e gazes previamente esterilizadas, material cedido pela FCS-UFP. Os dados foram registados na respectiva ficha para o efeito.

#### **IV.6) Critérios de inclusão**

Foram incluídos os pacientes que aceitaram participar no estudo, com ou sem sintomatologia (xerostomia) e a tomarem inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina.

Para incluir no grupo controlo foi necessário não apresentarem sintomatologia nem estarem medicados.

#### **IV.7) Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes que se negaram a participar no estudo ou quando apresentaram alguma patologia ou característica que não permita uma adequada exploração por parte do examinador.

#### **IV.8) Avaliação de xerostomia**

Para o diagnóstico de xerostomia, foi empregue a pergunta sobre esta sintomatologia “ *sente normalmente a boca seca?* “. Aos pacientes que responderam afirmativamente foi considerado que apresentavam xerostomia (Sreebuy e Valdini 1998).

#### **IV.9) Determinação do fluxo salivar**

As taxas de fluxo salivar total em repouso e estimulado foram determinadas sempre entre as nove e as doze horas da manhã. Os pacientes foram informados que não deviam comer, fumar,

realizar a sua higiene oral ou usar colutórios num período de 90 minutos antes da recolha salivar para não haver estímulo do fluxo (Laudenbach e Huynh, 1994).

Para a recolha da saliva foram utilizadas gazes esterilizadas de 11,5 X 9,5 cm de tamanho, dobradas e previamente taradas em balança electrónica Sartorius modelo BL 2105, com 0,1mg de precisão (Figura 6).



Figura 6: Material utilizado na recolha e determinação da saliva

O fluxo salivar em repouso ou não estimulado foi determinado colocando uma gaze debaixo da língua do paciente tendo este permanecido sentado e com a cabeça inclinada sem mover a língua ou mastigar durante 5 minutos (Figura 7 e 8).

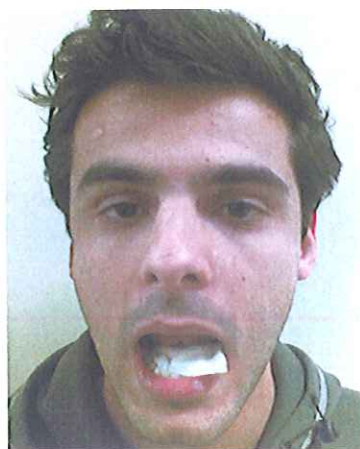


Figura 7: Posição da gaze para recolha do fluxo salivar não estimulado



Figura 8: Posição da cabeça do paciente para recolha do fluxo salivar

Após estes 5 minutos, a gaze foi retirada e pesada novamente calculando o respectivo fluxo salivar não estimulado dividindo por 5 a quantidade de saliva produzida considerando, por defeito, a densidade igual a um e por conseguinte a massa igual ao volume, expressando-se em ml/minuto. Para a recolha do fluxo salivar estimulado foi colocada outra gaze na boca do paciente a quem se pediu para a mastigar durante 1 minuto sem engolir a saliva fazendo-se no final o respectivo cálculo diferencial expressando-se também o resultado em ml/minuto (Field *et al.*, 1995; Laudenbach e Huynh, 1994).

Apesar da reconhecida idiosincrasia em relação ao fluxo salivar, considera-se que, geralmente, a taxa de FSNE normal varia entre 0,3 e 0,5 ml/min e para o FSE os valores estão entre 1,0 e 2,0 ml/min (Hofer *et al.*, 2004). Autores como Dawes e Sreebny afirmam que só quando existe uma redução na taxa de fluxo salivar na ordem de 50% é que se considera hipossalivação e que esse défice no fluxo salivar possivelmente corresponde aos valores mínimos necessários para que o paciente comece a notar a sensação de boca seca (*cit. in* Nederfors, 2000). De acordo com os critérios internacionais de diagnóstico, um fluxo  $\leq 0,1$  ml/min é o valor mínimo para se poder diagnosticar hipossalivação (Sreebny, 2000). Tendo por base as considerações feitas por este autor, neste estudo, foram estabelecidos os seguintes valores para as taxas de fluxo salivar: o FSNE foi considerado normal quando apresentava valores  $\geq 0,3$  ml/min. Considerou-se reduzido quando os valores estavam entre 0,1 e 0,3ml/min e definiu-se como hipossalivação para valores  $\leq 0,1$  ml/min. O FSE considerou-se normal para valores  $\geq 0,5$  ml/min e como hipossalivação para valores inferiores a 0,5 ml/min (Sreebny, 2000).

#### **IV.10) Determinação do pH**

A diminuição do pH parece estar relacionado com um aumento do número de microorganismos acidogénicos na saliva e placa dentária. Esta condição aumenta o risco de cáries coronais e radiculares, assim como de lesões da mucosa oral (Eliasson e tal., 2006).

Um pH perto do neutro (7) é óptimo para o crescimento de microorganismos comensais, associados à saúde oral. Um pH abaixo do neutro promove o crescimento de microorganismos cariogénicos e outras espécies ácido-tolerantes associadas a infecções da mucosa, enquanto um pH acima do neutro favorece microorganismos associados à periodontite (Almstahl e Wikström, 2003).

Para a determinação do pH da saliva foi colocado sobre o dorso da língua uma tira de papel de tornasol, indicador universal de pH 1-14 (Macherey – Nagel – Germany), comparando-se seguidamente com a escala de cores correspondente. O valor 7 foi considerado normal.

#### **IV.11) Determinação do Índice CPO**

Numa recente revisão de 55 estudos sobre o risco de cárie em varias populações, conclui-se que, em 21 destes, a taxa de fluxo salivar é um forte indicador de um aumento de risco. Porém, em 34 estudos, não existe associação com cáries (Leone and Oppenheim *cit. in* Flink 2005).

A diversidade de métodos utilizados poderá explicar estes resultados contraditórios (Flink, 2005).

A associação entre depressão e cáries é ainda uma questão em aberto. Porém, o aumento do risco de cáries em pacientes a tomar antidepressivos já é sabido. Um estudo levado a cabo por Anttila, em 2001, concluiu que existe uma associação entre sintomas depressivos e o aumento da contagem de *Lactobacillus*, que parecem ser de risco para a cárie (Anttila *et al.*, 2001).

Foi utilizado o índice CPOD, pois é um método fácil e eficaz para se usar, e o preenchimento da ficha seguiu os critérios preconizados pela OMS (1997), usando um sistema de código numérico (Tabela IV) (WHO, 1997).

Foram apenas contabilizados nos dados estatísticos os dentes sãos.

Código numérico para a classificação de CPOD	
0	Dente são
1	Dente cariado
2	Dente restaurado com cárie
3	Dente restaurado sem cárie
4	Dente perdido por cárie
5	Dente permanente ausente por outro motivo que não cárie
6	Selante
7	Pilar de prótese fixa ou coroa especial
8	Dente não erupcionado
9	Dente excluído

Tabela IV: Classificação de CPOD preconizada, segundo os critérios da OMS (1997)

#### Código 0 – Dente são

Um dente é classificado como são se não apresentar evidências de tratamentos ou cáries clínicas por tratar. Os estágios de cáries anteriores à cavitação, ou condições semelhantes aos estágios precoces de cáries, são excluídos por não poderem ser diagnosticados confiantemente. Assim deve-se classificar como são, dentes com pontos brancos, descolorados ou rugosos, sulcos ou fissuras no esmalte onde não se detectem áreas moles nem esmalte sem suporte, zonas de esmalte com sulcos escuros, brilhantes, duros num dente que apresente sinais de fluorose moderada a severa. Lesões duvidosas também devem ser classificadas como sãs.

#### Código 1 – Dente cariado

Um dente é classificado como cariado quando apresenta dentina amolecida, esmalte sem suporte em superfícies lisas, sulcos e fissuras. Dentes com restaurações temporárias também são incluídos nesta categoria. Nas superfícies interproximais, o examinador deve confirmar se a sonda exploratória entra na lesão, se existirem dúvidas o dente deve ser classificado como são.

### Código 2 – Dente restaurado sem cárie

Um dente é classificado com o código 2, quando apresenta uma ou mais restaurações definitivas e uma ou mais áreas com lesão de cárie. Não se faz distinção entre cárie primária e secundária.

### Código 3 – Dente restaurado sem cárie

Os dentes com código 3 apresentam-se com uma ou mais restaurações definitivas e sem cáries secundárias (recidiva) ou primárias. Um dente com coroa devido a cárie também é incluído nesta categoria. Se a coroa for por outra razão além da cárie, como trauma ou pilar de prótese fixa o dente é classificado com o código 7 (Pilar de prótese fixa ou coroa especial).

### Código 4 – Dente perdido por cárie

O código 4 é usado para dentes ausentes que foram extraídos por motivo de cárie. Para se fazer o diagnóstico diferencial entre um dente perdido por cárie e dente não erupcionado é necessário ter conhecimentos sobre os padrões de erupção, estado do dente correspondentemente contralateral, o estado da margem alveolar e a prevalência de cárie nos outros dentes presentes.

### Código 5 – Dente permanente ausente por outro motivo que não cárie

Este código é usado para dentes permanentes ausentes por motivos congênitos, ortodônticos, trauma ou doença periodontal.

### Código 6 – Selante

Os dentes devem ser classificados com o código 6 quando têm selante de fissuras na superfície oclusal ou quando a fissura foi ligeiramente alargada com uma broca em chama para colocação de resina composta. Se um dente com selante tem lesão de cárie, deve ser classificado com o código 1.

#### Código 7 – Pilar de prótese fixa ou coroa especial

Este código indica que o dente faz parte de uma prótese fixa, é o pilar. Este código também é usado para coroas existentes mas em que o motivo para a sua colocação não foi a cárie dentária.

#### Código 8 – Dente não erupcionado

Esta classificação é restrita aos dentes permanentes e usada apenas para espaços edêntulos de dentes permanentes não erupcionados e sem o dente decíduo.

#### Código 9 – Dente excluído

Este código é usado para qualquer dente que não possa ser examinado.

O índice CPOD pode ser calculado através do somatório da componente C (Cariados) que inclui os códigos 1 e 2, com o somatório da componente P (Perdidos) que inclui o código 4 para indivíduos com menos de 30 anos, e os códigos 4 e 5 nos indivíduos com mais de 30 anos de idade, e o somatório da componente O (Obturados) que inclui apenas o código 3.

#### **IV.12) Avaliação da mucosa oral**

Na avaliação da mucosa oral, para além dos sinais clínicos de xerostomia como a secura das superfícies da mucosa associado ao aparecimento de alterações eritematosas ou de atrofia tecidual, atrofia parcial ou total das papilas na língua além do aparecimento de fissuras foram pesquisadas lesões como alteração da cor (manchas melânicas; vasculares), úlceras traumáticas, mordeduras crónicas, hiperqueratoses, hiperplasias gengivais, estomatites (medicamentosas, protéticas, nicotínicas), diapneusias, epulide, fibromas, granulomas, tatuagens e leucoplasias. Também foram pesquisados sinais reactivos glandulares como mucocelo, quisto de retenção salivar, sialolitíase, sialadenite esclerosante crónica e sialometaplasia necrosante; infecções como parotidite aguda, viral, papeira e sialadenite

bacteriana. Foi também tentado despistar outras patologias, imunomediadas, e também tumores glandulares (Eversole, 1999).

## **V) Tratamento estatístico**

Para o processamento estatístico, foram utilizados métodos de regressão simples e regressão múltipla em detrimento do sistema binomial pelo facto deste ser considerado mais adequado a testes de impacto dicotómico tipo sim e não, podendo por isso degradar esta amostra que apresenta valores contínuos. Quanto ao tamanho da amostra e segundo Montecarlo, uma amostra distribui-se normalmente sendo considerada representativa do universo em causa quando se obtém um grau de liberdade superior a 25. O tamanho da amostra deste estudo é de 60 observações divididas em 30 casos e 30 controlos. Foi realizada uma estatística descritiva dos resultados clínicos, calculando-se as diferentes médias e os desvios padrão correspondentes, com um intervalo de confiança de 95,0%. Utilizou-se uma análise de variância (*ANOVA*), para comparar as diferenças entre as médias e as variáveis estudadas. Para analisar as possíveis associações entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes, com um nível de significância de 0,05, foi utilizado o teste de *Durbin-Watson (DW)*. Todos os dados foram analisados mediante o programa informático *Statgraf* versão 5.0 para Windows.

## **VI) Resultados**

### Regressão simples – FSE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Variável dependente: FSE

Variável independente: TEMPO\_ISRS/ISRSN

Modelo linear:  $Y = a + b \cdot X$

$$FSE = 2,49842 - 0,585541 \cdot TEMPO\_ISRS/ISRSN$$

	Minimo quadrado	Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Interc. a	2,49842	0,147326	16,9585	0,0000
Coef. b	-0,585541	0,112444	-5,20741	0,0000

Tabela V: Coeficientes – FSE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	20,4515	1	20,4515	27,12	0,0000
Residual	43,743	58	0,754189		
Total (Corr.)	64,1945	59			

Tabela VI: Analise da Variância – FSE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Coeficiente de correlação = -0,564435

R-quadrado = 31,8586 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 30,6838 percentual

Erro standard = 0,868441

Erro absoluto = 0,702747

Durbin-Watson = 1,69078 (P=0,0940)

Autocorrelação residual = 0,141525

Segundo o teste *Durbin-Watson (DW)*, o valor de p é maior que 0,05 não sendo passível de estabelecer erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é menor que 0,05 existe significância estatística na relação entre FSE e TEMPO ISRS/ISRSN com um intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor negativo, estamos perante uma correlação negativa ou inversa.

Regressão simples – FSNE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Variável dependente: FSNE

Variável independente: TEMPO\_ISRS/ISRSN

Modelo linear:  $Y = a + b * X$

$$FSNE = 0,334883 - 0,109863 * TEMPO\_ISRS/ISRSN$$

	Mínimo quadrado	Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Interc. a	0,334883	0,0284244	11,7815	0,0000
Coef. b	-0,109863	0,0216944	-5,06408	0,0000

Tabela VII: Coeficientes – FSNE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	0,719962	1	0,719962	25,64	0,0000
Residual	1,6283	58	0,0280742		
Total (Corr.)	2,34827	59			

Tabela VIII: Análise da Variância – FSNE vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Coefficiente de correlação = -0,553708

R-quadrado = 30,6593 percentual

R- quadrado (ajustado por d.f.) = 29,4638 percentual

Erro standard = 0,167554

Erro absoluto = 0,140117

Durbin-Watson = 1,51326 (P=0,0211)

Autocorrelação residual = 0,233239

Segundo o teste *Durbin-Watson (DW)*, o valor de p é menor que 0,05 que é um indicador de possível erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é menor que 0,05 existe significância estatística na relação entre FSE e TEMPO ISRS/ISRSN com um intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor negativo, estamos perante uma correlação negativa ou inversa.

#### Regressão simples – Xerostomia vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Variável dependente: Xerostomia

Variável independente: TEMPO ISRS/ISRSN

Modelo linear:  $Y = a + b \cdot X$

$XEROSTOMIA = 0,0625873 + 0,318525 \cdot TEMPO\ ISRS/ISRSN$

	Mínimo quadrado	Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Interc. a	0,0625873	0,0601077	1,04125	0,3021
Coef. b	0,318525	0,0458762	6,94314	0,0000

Tabela IX: Coeficientes – Xerostomia vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	6,05197	1	6,05197	48,21	0,0000
Residual	7,28136	58	0,125541		
Total (Corr.)	13,3333	59			

Tabela X: Análise da Variância – Xerostomia vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Coeficiente de correlação = 0,673719

R-quadrado = 45,3898 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 44,4482 percentual

Erro standard = 0,354317

Erro absoluto = 0,245134

*Durbin-Watson* = 1,66625 (P=0,0786)

Autocorrelação residual = 0,16041

Segundo o teste *Durbin-Watson* (DW), o valor de p é maior que 0,05 não sendo passível de estabelecer erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de ANOVA é menor que 0,05 existe significância estatística na relação entre XEROSTOMIA e TEMPO\_ISRS/ISRSN com um intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor positivo, estamos perante uma correlação positiva entre variáveis.

### Regressão múltipla – XEROSTOMIA

Variável dependente: Xerostomia

Variáveis independentes FSE; FSNE

$$\text{XEROSTOMIA} = 0,766837 - 0,134172 * \text{FSE} - 0,6835 * \text{FSNE}$$

		Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Constante	0,766837	0,117368	6,53363	0,0000
FSE	-0,134172	0,0857692	-1,56433	0,1233
FSNE	-0,6835	0,448442	-1,52416	0,1330

Tabela XI: Coeficientes – Xerostomia

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	4,07675	2	2,03837	12,55	0,0000
Residual	9,25659	57	0,162396		
Total (Corr.)	13,3333	59			

Tabela XII: Análise da Variância – Xerostomia

R-quadrado = 30,5756 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 28,1397 percentual

Erro standard = 0,402984

Erro absoluto = 0,342306

*Durbin-Watson* = 1,34712 (P=0,0035)

Autocorrelação residual = 0,301914

Segundo o teste *Durbin-Watson (DW)*, o valor de p é menor que 0,05 que é um indicador de possível erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é menor que 0,05 existe significância estatística na relação entre as variáveis com um intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor negativo, estamos perante uma correlação negativa ou inversa.

#### Regressão simples – pH vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Variável dependente: pH

Variável independente: TEMPO ISRS/ISRSN

Modelo linear:  $Y = a + b \cdot X$

$\text{pH} = 6,86505 - 0,311819 \cdot \text{TEMPO ISRS/ISRSN}$

	Mínimo quadrado	Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Interc. a	6,86505	0,0851143	80,6568	0,0000
Coef. b	-0,311819	0,064962	-4,80002	0,0000

Tabela XIII: Coeficientes – pH vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	5,79983	1	5,79983	23,04	0,0000
Residual	14,6002	58	0,251727		
Total (Corr.)	20,4	59			

Tabela XIV: Análise da Variância – pH vs Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Coeficiente de correlação = -0,533203

R-quadrado = 28,4306 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 27,1966 percentual

Erro standard = 0,501724

Erro absoluto = 0,382565

*Durbin-Watson* = 1,11597 (P=0,0001)

Autocorrelação residual = 0,421686

Segundo o teste *Durbin-Watson* (DW), o valor de p é menor que 0,05 que é um indicador de possível erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é menor que 0,05 existe significância estatística na relação entre pH e TEMPO\_ISRS/ISRSN com um intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor negativo, estamos perante uma correlação negativa ou inversa.

### Regressão múltipla – pH

Variável dependente: pH

Variáveis independentes FSE; FSNE

$$\text{pH} = 6,10235 + 0,243794 * \text{FSE} + 0,0409361 * \text{FSNE}$$

		Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Constante	6,10235	0,156138	39,0831	0,0000
FSE	0,243794	0,114101	2,13664	0,0369
FSNE	0,0409361	0,596577	0,0686184	0,9455

Tabela XV: Coeficientes – pH

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	4,01787	2	2,00893	6,99	0,0019
Residual	16,3821	57	0,287406		
Total (Corr.)	20,4	59			

Tabela XVI: Análise da Variância – pH

R-quadrado = 19,6954 percentual

R-quadrado (adjustado por d.f.) = 16,8777 percentual

Erro standard = 0,536102

Erro absoluto = 0,42424

*Durbin-Watson* = 0,826425 (P=0,0000)

Autocorrelação residual = 0,570395

Segundo o teste *Durbin-Watson (DW)*, o valor de p é menor que 0,05 que é um indicador de possível erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é menor que 0,05 existe significância estatística na relação entre as variáveis com um intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor positivo, estamos perante uma correlação positiva entre variáveis.

Regressão simples – CPO 0 % vs. pH

Variável dependente: CPO 0 %

Variável independente: pH

Modelo linear:  $Y = a + b \cdot X$

$CPO\ 0\ \% = -0,0996148 + 0,0882353 \cdot pH$

	Minimo quadrado	Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor

Interc. a	-0,0996148	0,307996	-0,323429	0,7475
Coef. b	0,0882353	0,0464849	1,89815	0,0627

Tabela XVII: Coeficientes – CPO 0 % vs. pH

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	0,158824	1	0,158824	3,60	0,0627
Residual	2,55672	58	0,0440813		
Total (Corr.)	2,71554	59			

Tabela XVIII: Análise da Variância – CPO 0 % vs. pH

Coeficiente de correlação = 0,241841

R-quadrado = 5,84869 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 4,22539 percentual

Erro standard = 0,209956

Erro absoluto = 0,158438

*Durbin-Watson* = 1,72625 (P=0,1230)

Autocorrelação residual = 0,133764

Segundo o teste *Durbin-Watson* (*DW*), o valor de p é maior que 0,05 não sendo passível de estabelecer erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é maior ou igual a 0,05 não existe significância estatística na relação entre CPO 0 % e o pH num um intervalo de confiança de 95,0% ou superior.

Apresentando “b” um valor positivo, estamos perante uma correlação positiva entre variáveis.

#### Regressão múltipla – CPO 0 %

Variável dependente: CPO 0 %

Variáveis independentes FSE; FSNE

$$\text{CPO 0 \%} = 0,421513 + 0,0571384 * \text{FSE} - 0,219842 * \text{FSNE}$$

		Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor
Constante	0,421513	0,0627069	6,72194	0,0000
FSE	0,0571384	0,0458246	1,24689	0,2175
FSNE	-0,219842	0,239593	-0,917565	0,3627

Tabela XIX: Coeficientes – CPO 0 %

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	0,0732241	2	0,0366121	0,79	0,4588
Residual	2,64232	57	0,0463564		
Total (Corr.)	2,71554	59			

Tabela XX: Análise da Variância – CPO 0 %

R-quadrado = 2,69648 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 0,0 percentual

Erro standard = 0,215305

Erro absoluto = 0,164544

*Durbin-Watson* = 1,70361 (P=0,1076)

Autocorrelação residual = 0,143498

Segundo o teste *Durbin-Watson (DW)*, o valor de p é maior que 0,05 não sendo passível de estabelecer erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor p na tabela de *ANOVA* é maior que 0,05 não existe significância estatística na relação entre as variáveis no intervalo de confiança de 95,0%.

Apresentando “b” um valor positivo, estamos perante uma correlação positiva entre variáveis.

Regressão simples – CPO 0 % vs. Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Variável dependente: CPO 0 %

Variável independente: TEMPO\_ISRS/ISRSN

Modelo linear:  $Y = a + b \cdot X$

$CPO\ 0\ \% = 0,524648 - 0,0493055 \cdot TEMPO\_ISRS/ISRSN$

	Minimo quadrado	Standard	T	
Parâmetros	Estimativa	Erro	Estatística	P-Valor

Interc. a	0,524648	0,0357137	14,6904	0,0000
Coef. b	-0,0493055	0,0272579	-1,80885	0,0757

Tabela XXI: Coeficientes – CPO 0 % vs. Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Fonte	Soma dos quadrados	Df	Media quadrada	F-Ratio	P-Valor
Modelo	0,145011	1	0,145011	3,27	0,0757
Residual	2,57053	58	0,0443195		
Total (Corr.)	2,71554	59			

Tabela XXII: Análise da Variância – CPO 0 % vs. Tempo de toma de ISRS/ISRSN

Coeficiente de correlação = -0,231085

R-quadrado = 5,34004 percentual

R-quadrado (ajustado por d.f.) = 3,70797 percentual

Erro standard = 0,210522

Erro absoluto = 0,157654

*Durbin-Watson* = 1,67101 (P=0,0815)

Autocorrelação residual = 0,155328

Segundo o teste *Durbin-Watson* (*DW*), o valor de p é maior que 0,05 não sendo passível de estabelecer erro de autocorrelação de série no intervalo de confiança de 95,0%.

Uma vez que o valor  $p$  na tabela de *ANOVA* é maior ou igual a 0,05 não existe significância estatística na relação entre CPO 0 % e o TEMPO ISRS/ISRSN num um intervalo de confiança de 95,0% ou superior.

Apresentando “b” um valor negativo, estamos perante uma correlação negativa ou inversa.

## **VII) Discussão**

Na amostra estudada, quando relacionado o tempo de toma de ISRS/ISRSN com o FSE verificou-se uma correlação inversa, isto é, o FSE tende a diminuir à medida que aumenta o tempo de toma.

No que respeita à relação entre as variáveis tempo de toma de ISRS/ISRSN e o FSNE, não se verificou uma dependência estatística significativa. Este resultado não justifica o clinicamente observado uma vez que seria preferencialmente sobre o FSNE que a acção dos ISRS/ISRSN, correlacionada com o tempo, se deveria expressar de forma mais significativa. Esta expectativa tem como fundamento o facto dos estímulos sobre as glândulas, para além de directos, também poderem seguir uma via alternativa como são os sinergismos provocados pelos estímulos olfactivos, tácteis e mesmo gustativos (Silverman, 2004).

Assim sendo, seria de esperar que não havendo estímulo quer directo quer alternativo, o resultante fluxo não estimulado estivesse sujeito a uma acção mais marcada dos ISRS/ISRSN dado não estarem activos mecanismos alternativos compensatórios. Como possível justificação para o diferencial entre os resultados estatísticos e o clinicamente observado, poderá estar uma amostra não representativa ou desviante, onde o factor tempo de toma tende a ter um papel mais significativo.

Os resultados obtidos para o FSE e aqueles clinicamente observados para o FSNE são corroborados por Navazesh *et al.*, 1996 cujos estudos reflectiram que tanto o FSE como o FSNE tinham valores significativamente baixos, em adultos que faziam medicação há mais de dois anos, quando comparados com os que tomavam medicação há menos de dois anos (Navazesh *e tal.*, 1996).

Quanto à relação entre o tempo de toma de ISRS/ISRSN e a xerostomia, verificou-se a existência de uma correlação positiva, isto é, quanto maior o tempo de toma, maior a queixa subjectiva de boca seca.

Em 1994, Bonnefoy, tinha concluído que a intensidade do efeito xero-indutor dependia do tipo de medicação, da dose absorvida e do tempo de administração (Bonnefoy, 1994).

Relacionando xerostomia com FSE e FSNE, não se verificou dependência estatística significativa entre as variáveis. Este resultado poderá ter como possível explicação o facto da amostra não ser representativa, ou mesmo desviante, dadas as particularidades proprioceptivas e a subjectividade do sintoma. Outra possível influencia neste resultado poderá estar no facto do factor tempo estar demasiado concentrado devendo por isso considerar-se um alargamento temporal em futuras observações. Segundo autores como Sreeby, Wollfe e Kleinberg, a hipossalivação pode ser considerada o factor etiológico mais comum na xerostomia, uma vez que, indivíduos com um fluxo salivar diminuído em 50%, quando comparados com indivíduos saudáveis, apresentam queixa subjectiva de boca seca (*cit. in* Nederfors, 2000; Silverman, 2004).

A correlação entre as variáveis pH e tempo de toma de ISRS/ISRSN é do tipo inversa, ou seja, quanto maior o tempo de toma, mais o valor de pH tende a diminuir.

Quanto à associação entre as variáveis CPO 0 % e pH verificou-se uma correlação positiva resultando que para valores de pH menos acídicos, maior o CPO 0 %.

Para as variáveis CPO 0 % e FSE e FSNE também se verificou uma correlação positiva, isto é, quanto maior o FSE e FSNE, maior deverá ser o CPO 0 %

Entre as variáveis pH e FSE e FSNE existe uma correlação positiva ao que a um maior FSE e FSNE deverá corresponder um pH mais elevado, não se tendo verificado dependência estatística significativa. Sabe-se que os ISRS/ISRSN podem levar a uma diminuição do fluxo salivar conduzindo a uma alteração da flora indígena com um aumento do número de microorganismos acidogénicos na saliva e placa que por sua vez levam a uma diminuição do pH intra-oral, aumentando o risco de lesões cariosas quer coronais quer radiculares,

vestibulares e linguais e mesmo em locais menos usuais como as superfícies incisais das peças dentárias (Eliasson *et al.*, 2006; Duarte, 2005; Anttila *et al.*, 2001).

No que respeita às variáveis CPO 0 % e tempo de toma de ISRS/ISRSN verificou-se uma relação inversa, pelo que, quanto maior for o tempo de toma, menor deverá ser o CPO 0 %. Não foram encontrados estudos que associassem estas variáveis directamente, no entanto, existe literatura a sustentar que a duração da toma afecta significativamente o fluxo salivar, consequentemente, este diminui aumentando assim a prevalência de cárie dentária (Navazesh *et al.*, 1996).

## CONCLUSÃO

A depressão é uma das patologias psiquiátricas de maior prevalência podendo assumir uma condição ligeira ou divergir em condições mais graves representando assim, quer individualmente, quer do ponto de vista social, uma perda de qualidade de vida e de produtividade com uma vasta gama de repercussões inter e intra-individual. Os antidepressores estão na primeira linha do tratamento farmacológico da depressão e destes, os de maior expressão a nível de prescrição e consequente maior impacto económico, são os inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina ISRS/ISRSN.

Nem sempre se encontrou, na literatura a respeito, a conveniente diferenciação entre hipossalivação e xerostomia havendo por vezes apropriação ou confusão de significados.

Após o tratamento de análise estatística dos dados recolhidos da amostra estudada, conclui-se:

O tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma inversa, o FSE, isto é, com a duração do tempo de toma, o FSE tende a diminuir.

O tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma directa, a xerostomia, isto é, quanto maior a duração do tempo de toma, maior a sensação subjectiva de boca seca.

As relações entre as variáveis anteriormente descritas, para além de verificadas clinicamente, também foram estatisticamente validadas. As relações entre as variáveis que seguidamente se mencionam, apesar de não apresentarem significância estatística, foram observadas e registadas clinicamente. Assim:

O tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma inversa, o FSNE, isto é, com a duração do tempo de toma, o FSNE tende a diminuir.

O tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma inversa, o pH, isto é, com a duração do tempo de toma, o pH tende a diminuir.

O tempo de toma de ISRS/ISRSN influencia, de forma inversa, a percentagem de dentes sãos, isto é, com a duração do tempo de toma, a percentagem de dentes sãos, tende a diminuir.

Quanto menor for o FSE e FSNE, maior a sensação subjectiva de boca seca.

A valores de FSE e FSNE maiores, corresponde um valor do pH mais elevado

A valores de FSE e FSNE mais elevados, corresponde maior percentagem de dentes sãos.

A valores de pH mais elevado, corresponde maior percentagem de dentes sãos.

Não foi, contudo, encontrado nenhum método ou sistema, no que diz respeito à possibilidade de referenciar ou atribuir um valor numérico ou específico à saúde oral do indivíduo, de forma a permitir comparar esse mesmo estado de saúde oral inter-individualmente. Carece pois, este sistema de avaliação de um índice representativo de saúde oral individual.

No que respeita à mucosa oral, apesar de detalhadamente observada quanto a alterações de cor, forma, textura e continuidade, apenas se detectaram dois casos de estomatite protética, um caso de gengivite generalizada com presença de queratose friccional na mucosa jugal e um outro caso de pigmentação melânica na mucosa gengival mandibular no sector anterior. Não foi possível estabelecer qualquer relação entre estas entidades patológicas e o objectivo deste

estudo. Por outro lado, muitas das patologias da mucosa oral têm prevalências próprias muito baixas não sendo por isso significativas nesta amostra. Para que fosse possível verificar alguma significância, deveria aumentar-se, substancialmente, a amostra objecto de estudo, devendo também considerar-se um intervalo de tempo bem mais alargado.

## BIBLIOGRAFIA

- Allen, M.D., Ruth, M.A. (1999). DSM-IV, *A clinical guide to differential diagnosis*. Lisboa, Climepsi Editors.
- Almstahl, A., Wilkström, M. (2003). Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins, *Archive of Oral Biology*, 48, pp. 337-344.
- Anttila, S. S. *et al.* (2001). Relationship of depressive symptoms to edentulouness, dental health, and dental health behaviour, *Acta Odontol Scand*, 59, pp. 406-412.
- Bardow, A., Nyvad, B., Nauntofte, B. (2001). Relationships between medication intake, complains of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ, *Archives of Oral Biology*, 46, pp. 413-423.
- Bergdahl, M., Bergdahl, J. (2000). Low Unstimulated Salivary Flow and Subjective Oral Dryness: Association with Medication, Anxiety, Depression, and Stress, *J Dent Res*, 79(9), pp. 1652-1658.
- Birch, S. (1986). Measuring dental health improvements on the DMF index), *Community dent health*, 3, pp. 303-311.
- Billings, R. J. (1993). An Epidemiologic Perspective of Saliva Flow Rates as Indicators of Susceptibility to Oral Disease, *Critical Review in Oral Biology and Medicine*, 4(3/4), pp. 351-356.
- Blair-West, J.R., Coghlan, J.P., Denton, D.A. (1967). Efect of endocrines on salivary glands. In: Code, C.F., Heidel, W. (Ed.). *Handbook of physiology*. Washington, DC, pp. 633-664
- Bonnefoy, C. (1994). Les Xérostomies Approche clinique et thérapeutique, *Actualités Odonto-Stomatologiques*, 185(94/Mars), pp. 91-105.

- Dawes, C. (2004). How Much Saliva Is Enough for Avoidance of Xerostomia?, *Caries Res*, 38, pp. 236-240.
- Degoing, R.L. (2000). *Exame Clínico*. Lisboa, Macgraw-Hill de Portugal, Lda.
- Dowd, F. J. (1999). Saliva and dental caries, *Dent Clin North Am*, 43, pp. 579-597.
- Duarte, J. J. (2005). Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomia, *Acta de Otorrinolaringología & Cirurgia de Cabeza y Cuello*, 33(1/Marzo), pp. 14-20.
- Edgar, W. M. (1992). Saliva: its secretion, composition and functions, *Br Dent J*, 172, pp. 305-312.
- Eliasson, L. *et al.* (2006). Dental Plaque pH and Micro-organisms during Hyposalivation, *J Dent Res*, 85(4), pp. 334-338.
- Emmelin, N. (1972). Control of salivary glands. *In: Emmelin, N., Zotterman, Y. oral physiology*. Pergamon: Oxford, pp. 1-16.
- Eneroth, C.M., Norberg, K.A. (1969). The role of the parasympathetic and sympathetic innervation for the secretion of human parotid and submandibular glands, *Acta de Otorrinolaringología* 68, pp. 369-375.
- Eversole, L.R., Sapp, J.P., Wysocki, G.P. (1999). *Patologia oral e maxilofacial contemporânea*. Lusociência.
- Field, E. A. *et al.* (1995). Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency, *J Oral Pathol Med*, 24, pp. 468-470.
- Garrett, J., Osswald, W. (1986). *Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas*. Porto editora lda.

Ghezzi, E. M., Lange, L. A., Ship, J. A. (2000). Determination of Variation of stimulated Salivary Flow Rates, *J Dent Res*, 79(11), 1874-1878.

Goodman, Gilman (2006). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Lisboa, Macgraw-Hill de Portugal, Lda.

Gonzalez, R.P., Piazza, E.P., Moreno, J.L. (1997). *Dicionário de ciências da saúde*. Lisboa, Macgraw-Hill de Portugal, Lda.

Grisius, M. M. (2001). Saliva gland dysfunction: A review of systemic therapies, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92(2/August), pp. 156-162.

Guyton, A. (1992). *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Guyton, A. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro, Saunders.

Hofer, E. *et al.* (2004). Oral Microflora in Patients with Salivary Gland Hypofunction, *Oral Biosci Med*, 1, pp. 93-108.

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

Jakobsen, J., Hunt, R.J. (1990). Validation of oral status indicators, *Community dent health*, 5, pp. 231-241.

Jenkins, G. N. (1988). *The physiology and biochemistry of the mouth*. Blackwell scientific publications.

Johnson, D. A. (1987). Regulation of salivary glands and their secretions by masticatory, nutritional and hormonal factors. In: Scribney, L. M.. *the salivary system*. Boca Ratom, FL: CBS Press, pp. 136-155.

Kopittke, L., Gomez, R., Helena, M. (2005). Opposite effects of antidepressants on unstimulated salivary flow, *Archives of Oral Biology*, 50, pp. 17-21.

Larsen, M. J. *et al.* (1999). Individual variation of pH, buffer capacity, and concentrations of calcium and phosphate in unstimulated whole saliva, *Archives of Oral Biology*, 44, pp.111-117.

Laudenbach, P., Huynh, D. (1994). Pour une débitmétrie salivaire pratique. Une technique pondérale, *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 95, pp. 130-133.

Marcenes, W.S., Sheiham, A. (1993). Composite indicators of dental health: functioning teeth and the number of sound-equivalent teeth (t-Health), *Community Dent Oral Epidemiol*, 21, pp. 374-378

Navazesh, M., Brightman, V. J., Pogoda, J. M. (1996). Relationships of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81, pp. 172-176.

Nederfast, T. (2000). Xerostomia and hipossalivation. *Adv Dent Res*, 14, pp. 48-56

Norberg, K. A. (1967). Transmitter histochemistry of the sympathetic adrenergic nervous system. *Brain res*, 5, pp. 125-170.

Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde (2002). Evolução do consumo de antidepressores em Portugal continental de 1995 a 2001: Impacto das Medidas Reguladoras. [Emlinha]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorização do mercado/observatorio/introdução de ficheiros/rel\\_antidepressivos.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorização_do_mercado/observatorio/introdução_de_ficheiros/rel_antidepressivos.pdf) [consultado em 20/01/2008].

Osswald, W. *et al.* (2006). *Prontuário terapêutico-6*. Infarmed.

Osswald, W., Guimarães, S. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto, Porto Editora.

Pereira, A. (1993). *Cáries Dentária: Etiologia, Epidemiologia e Prevenção*. Porto, Edições Medisa.

Peters, F. P., de Vries, M. W., Vissink, A. (1998). Risks for Oral Health With the Use of Antidepressants, *General Hospital Psychiatry*, 20(3/May), pp. 150-154.

Porter, S. R. *et al.* (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 97(1), pp. 28-46.

Rang *et al.*, (2008). *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Lda.

Reichart, P., Philipsen, H. P. (2000). *Atlas de Patologia Oral*. Barcelona, Masson.

Rindal, D. B. *et al.*, (2005). Antidepressant xerogenic medications and restoration rates, *Community Dent Oral Epidemiol*, 33, pp. 74-80.

Roth, G., Calmes, R. (1981). Salivary glands and saliva. *In: Oral biology*. St Louis, CV Mosby, pp. 196-236.

Silverman, S. (2004). *Fundamentos de medicina oral*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Slomiany, B. L. *et al.* (1996). Salivary mucins in oral mucosal defence, *Gen Pharmacol*, 27, pp. 761-771.

Sreebny, L. M. (2000). Saliva in health and diseases: an appraisal and update, *Int Dent J*, 50, pp. 140-161.

Tabak, L. A. (1990). Structure and function of human salivary mucins, *Crit Rev Oral Biol Med*, 1, pp. 229-234.

Wang, S. L. *et al.* (1998). Investigation of the clinical value of total saliva flow rates, *Archives of Oral Biology*, 43, pp. 39-43.

Williams, P.L. *e tal* (1995). *Gray Anatomia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Wolff, M., Kleinberg, I. (1998). Oral mucosal wetness in hypo- and normosalivators, *Archives of Oral Biology*, 43, pp. 455-462.

Wolff, M., Kleinberg, I. (1999). The effect of ammonium glycopyrrolate (Robinul®)-induced Xerostomia on oral mucosal wetness and flow of gingival crevicular fluid in humans, *Archives of Oral Biology*, 44, pp. 97-102.

Wu, A. J.; Ship, J.A. (1993). A characterization of a major salivary gland flow rates in the presence of medications and systemic diseases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 76, pp. 301-306.

Yohro, T. (1971). Nerve terminals and cellular junctions in young and adults mouse submandibular glands. *J Anat*, 108, pp. 409-417.

## **ANEXOS**

## **INDICE DE ANEXOS**

<b>ANEXO I</b> – Pedido de autorização à Directora Clínica.....	<b>II</b>
<b>ANEXO II</b> – Ficha de recolha de dados.....	<b>III</b>
<b>ANEXO III</b> – Consentimento Informado .....	<b>IV</b>
<b>ANEXO IV</b> – Pedido de autorização ao Conselho de Ética da FCS - UFP.....	<b>V</b>

## **ANEXO I- Pedido de autorização à Directora Clinica**

Porto, 18 de Novembro, de 2007

Ex.ma Senhora Dra. Sandra Gavinha

Eu, Amândio José Nova Campos, aluno da licenciatura em Medicina Dentária da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, com o número 12143, após ter recebido parecer positivo da parte da Direcção da Faculdade e da Comissão de Ética sobre a minha proposta de monografia, e neste mesmo âmbito, venho por este meio solicitar que Vossa Exa se digne autorizar uma pesquisa nos processos dos pacientes do arquivo da clínica de Medicina Dentária da FCS-UIP.

Grato pela atenção e disponibilidade

Amândio Campos

## **ANEXO II – Ficha de recolha de dados**

## Ficha Clínica

### Identificação

Nome: \_\_\_\_\_

Género: M \_\_\_ F \_\_\_

Data de nascimento: / /

Peso: \_\_\_ Kg

Altura: \_\_\_ m

Medicação actual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Exame clínico:

Endobucal: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Sente a boca normalmente seca? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

Fluxo salivar em repouso:

- Peso da gase antes da colheita: \_\_\_\_\_

- Peso da gase após a colheita: \_\_\_\_\_

Fluxo salivar estimulado:

- Peso da gase antes da colheita: \_\_\_\_\_

- Peso da gase após a colheita: \_\_\_\_\_

pH salivar: \_\_\_\_\_

### Índice CPOD

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Código numérico para a classificação de CPOD (OMS)	
0	Dente são
1	Dente cariado
2	Dente restaurado com cárie
3	Dente restaurado sem cárie
4	Dente perdido por cárie
5	Dente permanente ausente por outro motivo que não cárie
6	Selante
7	Pilar de prótese fixa ou coroa especial
8	Dente não erupcionado
9	Dente excluído

OBS :

---

---

---

---

---

---

---

**ANEXO III – Formulário de Consentimento  
Informado**

## **Declaração de consentimento informado**

De acordo com as recomendações de Helsínquia e da legislação em vigor, fui informado(a) e esclarecido(a) sobre o estudo em que vou participar.

Estou perfeitamente ciente que posso abandonar esta investigação em qualquer altura, sem necessidade de justificação previa e sem que isso interfira com os tratamentos dentários que estão instituídos.

Fui devidamente esclarecido(a) acerca do facto de que toda a informação a meu respeito será codificada e que a ela só terá acesso o investigador responsável. Fui também informado(a) de que os dados publicados nunca revelarão nenhum elemento relativo à minha identidade.

Tomei conhecimento de que o facto de participar neste estudo não implicará custos adicionais em relação à tabela de custos de atendimento e tratamento da clínica de Medicina Dentária da FCS-UEP.

Declaro que compreendi a explicação que me foi fornecida, tendo-me sido dada a oportunidade de colocar as questões que considere relevantes, e por isso, consinto em participar no estudo.

Porto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008

---

(Assinatura legível do paciente ou representante legal)

---

(Assinatura do investigador responsável)

**ANEXO IV – Pedido de autorização ao Conselho  
de Ética da FCS - UFP**

Ex.mo Senhor  
Presidente do Conselho de Ética  
Da Universidade Fernando Pessoa  
Prof. Doutor Fleming Torrinha

Assunto: avaliação da viabilidade de implementação de um estudo sobre recolha de saliva.

Eu, Amândio José Nova Campos, aluno nº 12143 da licenciatura em Medicina Dentária pela Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa, pretendo elaborar uma monografia que envolve a recolha de saliva não estimulada e estimulada numa gaze e determinação do seu peso, método considerado não invasivo.

Pretendo que esta recolha seja realizada em pacientes adultos que frequentam a clínica de Medicina Dentária da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa, para o qual já enviei um pedido de autorização para o Ex.mo Sr. Director da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa, Prof. Doutor Luís Martins.

Venho assim pedir que Vossa Excelência se digne avaliar este meu estudo, no que se refere aos princípios bioéticos, para sua implementação.

Espero de Vossa Excelência a melhor atenção ao meu pedido, agradecendo antecipadamente a sua apreciação.

Atentamente cumprimento

Amândio Campos